

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CORONAVİRÜS (COVID-19) ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ
HASTALARDA RETİNANIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
ANJİOGRAFİ (OKTA) BULGULARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem GÜRBOSTAN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

GAZİANTEP

2021

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CORONAVİRÜS (COVID-19) ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ
HASTALARDA RETİNANIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ
ANJİOGRAFİ (OKTA) BULGULARI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem GÜRBOSTAN
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sabit KİMYON

GAZİANTEP
2021

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Coronavirüs (COVID 19) Enfeksiyonu Geçirmiş Hastalarda Retinanın Optik Kohorens Tomografi
Anjiyografi Bulguları ile Değerlendirilmesi

DR. Gizem Gürbostan

16/09/2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Sabit KİMYON

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Oğuzhan SAYGILI
2. Doç. Dr. Sabit KİMYON
3. Doç. Dr. Ayşegül ÇÖMEZ (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı)
4. Doç. Dr. Alper METE
5. Doç. Dr. Necip KARA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi, fikirleri ve tecrübeleri ile yoluma ışık tutan ve her konuda desteğini hissettiğim, emeğini esirgemeyen değerli hocam Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR'e ;

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarımın her aşamasında bilgi birikimi, hoşgörüsü, deneyimi ve desteğini benden esirgemeyen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran Sayın Doç. Dr. Sabit KİMYON'a ;

Deneyim ve bilgilerinden yararlandığım ve üzerimdeki emeği olan değerleri hocalarım Prof. Dr. Necdet BEKİR, Prof. Dr. Oğuzhan SAYGILI, Prof. Dr. Şeyhmus ARI, Doç. Dr. Alper METE, Doç. Dr. Necip KARA'ya ;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeli arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili annem, babama, abime

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gizem Gürbostan

ÖZET

Gizem Gürbostan , Coronavirüs (COVID-19) Enfeksiyonu Geçirmiş Hastalarda Retinanın Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKTA) Bulguları ile Değerlendirilmesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Tezi, Gaziantep 2021

Bu çalışmanın amacı COVID 19 enfeksiyonu geçiren erişkin ve çocuk hastaların optik kohorens tomografi anjiyografi (OKTA) bulgularını aynı demografik özelliklere sahip erişkin ve çocuk sağlıklı gönüllülerin OKTA bulguları ile karşılaştırmaktır. Covid enfeksiyonu geçiren 157 erişkin hastanın sağ gözü, 168 sağlıklı erişkin gönüllünün sağ gözü ve covid enfeksiyonu geçiren 40 çocuk (6-18) hastanın sağ gözü, 44 çocuk (6-18 yaş) sağlıklı gönüllünün sağ gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olan tüm gruplara göz muayenesi yapıldı ve OKTA çekildi. OKTA bulguları değerlendirildi. Retinal derin kapiller kan akım alanı (RDKKAA) değerleri çocuk covid geçiren grupta (ÇCGG) çocuk sağlıklı kontrol grubuna (ÇSKG) göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). Derin nazal dansite (DND) , derin inferior dansite (DID) ve derin parafoveal dansite (DPD), ÇCGG'de ÇSKG'ye göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,034$, $p=0,029$, $p=0,022$ sırasıyla). RPKVD dışı içi ölçümleri ise ÇCGG'de ÇSKG'ye göre anlamlı derecede yüksekti($p=0,025$). Erişkin covid geçiren grup (ECGG) ile erişkin sağlıklı kontrol (ESKG) grubunun OKTA ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda çocuklarda covid geçiren grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında OKTA ölçümleri arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Covid enfeksiyonu geçiren hastalarda retinal mikrovasküler değişiklikler oluşabilir ve bu hastaların uzun dönem retinal değişiklikler açısından takipleri yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Coronavirüs, Optik kohorens tomografi anjiyografi, Foveal avasküler alan, Retina

ABSTRACT

Gizem Gürbostan, Evaluation of the Retinal with Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Findings in Patients with Coronavirus (COVID-19) Infection, Gaziantep University Faculty of Medicine, Ophthalmology Thesis, Gaziantep 2021

The aim of this study is to compare the optical coherence tomography angiography (OCTA) findings of adult and pediatric patients infected COVID 19 and OCTA findings of adult and pediatric healthy volunteers in same demographic characteristics. The right eye of 157 adult patients infected covid , the right eye of 168 healthy adult volunteers, the right eye of 40 children (6-18) patients infected covid, and the right eye of 44 children (6-18 years old) healthy volunteers were included in the study. All groups included in the study underwent eye examination and OCTA was taken. OCTA findings were evaluated. Retinal deep capillary blood flow area (RDCCAA) values were significantly higher in the pediatric covid-affected group (CCGG) than in the pediatric healthy control group (CSCG) ($p=0.001$). Deep nasal density (DND), deep inferior density (DID), and deep parafoveal density (DPD) were significantly lower in MCDD than in MCCG ($p=0.034$, $p=0.029$, $p=0.022$, respectively). On the other hand, RPKVD intradental measurements were significantly higher in MCDD compared to MCCG ($p=0.025$). There was no significant difference between the OCTA measurements of the adult covid group (ECGG) and the adult healthy control (ESCG) group. In our study, significant differences were found in OCTA measurements between the covid group and the healthy control group in children. Retinal microvascular changes may occur in patients with covid infection, and these patients can be followed up for long-term retinal changes.

Keywords: Coronavirus, Optical coherence tomography angiography, Foveal avascular area, Retina

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
RESİMLER.....	x
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retina Embriyolojisi.....	3
2.2. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi.....	3
2.2.1. Santral Retina (Makula).....	8
2.2.2. Periferik Retina	9
2.3. Retinal Kan Dolaşımı	10
2.3.1. Retinal Dolaşımın Anatomisi ve Vasküler Yapısı	10
2.3.2. Retinal Damar Yapısı	12
2.4. Koroid Anatomisi ve Vaskülarizasyonu	13
2.5. Optik Sinir Başı Anatomisi ve Vaskülarizasyonu	14
2.6. Retina Sinir Lifi Tabakası	15
2.7. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	16
2.8. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi.....	17
2.9. OKTA ve Floresein Anjiyografi Karşılaştırılması.....	20
2.10. Coronavirüs (COVID 19) Pandemisi	21
2.10.1. Coronavirüs Etyolojisi.....	22
2.10.2. Coronavirüs Enfeksiyonu	22
2.10.3. Coronavirüs (COVID 19) Göz Tutulumu	24
2.10.4. Coronavirüs (Covid 19) Tanı ve Tedavisi	24

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Optik Kohorens Tomografi Anjiyografi Görüntüleme.....	28
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
4.1. Erişkin Yaş Grubundaki Hastaların (18-60 yaş) Bulgularının Karşılaştırılması	33
4.1.1. Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	33
4.1.2. Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	36
4.2. Çocuk Yaş Grubundaki Hastaların (6-18 yaş) Bulgularının Karşılaştırılması	37
4.2.1. Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	37
4.2.2. Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	40
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

RPE: Retina Pigment Epiteli
OD: Optik Disk
OKT: Optik Koherens Tomografi
OA: Oftalmik Arter
İKA: İnternal Karotid Arter
PSA: Posterior Silier Arter
SRA: Santral Retinal Arter
RSLT: Retina sinir lifi tabakası
FFA: Fundus Florosein Anjiyografi
İSYA: İndiyosiyanin Yeşili Anjiyografi
FAZ: Foveal Avasküler Zon
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
OKTA: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
SSADA: Split Spektrum Amplitüd Dekorelasyon Anjiyografi
YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus
DKP: Derin Kapiller Pleksus
VD: Vasküler dansite
SMK: Santral maküler Kalınlık
FAZ Alanı: Foveal avasküler zone alanı
RDKKAA: Retinal derin kapiller kan akım alanı
KKAA: Koryokapillaris Kan Akım Alanı
SFD: Süperfisyal foveal dansite
SPD: Süperfisyal Parafoveal Dansite
STD: Süperfisyal temporal dansite
SSD: Süperfisyal süperior dansite
SND: Süperfisyal nazal dansite
SID: süperfisyal inferior dansite

DFD: Derin foveal dansite

DPD: Derin Parafoveal Dansite

DTD: Derin temporal dansite

DSD: Derin süperior dansite

DND: Derin nazal dansite

DID: Derin inferior dansite

PPRSLT ort.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası ortalama

PPRSLT süp.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası süperior

PPRSLT inf.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası inferior

RPKDD ort.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi ortalama

RPKDD süp.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi süperior

RPKDD inf.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi inferior

RPKDD inf.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi disk içi

ESGK: Erişkin Sağlıklı Kontrol Grubu

ECGG: Erişkin COVID-19 Geçiren Grup

ÇSKG: Çocuk Sağlıklı Kontrol Grubu

ÇCGG: Çocuk COVID-19 Geçiren Grup

RESİMLER

Resim 2.1. İnsan retinasının histolojik kesiti	4
Resim 2.2. Makulanın anatomisi	7
Resim 2.3. Retinal dolaşımın anatomik yapısı	9
Resim 2.4. Optik sinir başının kesiti	13
Resim 2.5. Merkezi makulanın normal anatomisi	14
Resim 2.6. Makuladaki vasküler pleksusların anatomik yerleşimi	16
Resim 2.7. Optik koherens tomografi anjiyografisinde kapiller pleksusun segmentasyonu	17
Resim 3.1. Maküler OKTA çekiminde foveal avasküler zon (FAZ) ölçümü	29
Resim 3.2. Koryokapillaris akım alanı ölçümü	30
Resim 3.3. OKTA vasküler dansite ölçümü	30
Resim 3.4. OKTA ile SMK ölçümü	31
Resim 3.5. Retina sinir lifi tabakası ölçümleri	32

TABLÖLAR

Tablo 2.1. OKTA ve FFA görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması	21
Tablo 4.1. Erişkin Grup Maküler Kalınlık ve Akım Alanı Ölçümleri	34
Tablo 4.2. Erişkin Grup Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	35
Tablo 4.3. Erişkin Grup Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	37
Tablo 4.4. Çocuk Grup Maküler Kalınlık ve Akım Alanı Ölçümleri	38
Tablo 4.5. Çocuk Grup Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	39
Tablo 4.6. Çocuk Grup Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılında ortaya çıkan dünya çapında hızla yayılan ve çok sayıda ölüme neden olan coronavirüs (COVID 19) salgınına bir betavirüs olan şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs 2 (SARS-CoV-2) neden olmuştur (1). Şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs 2 (SARS-CoV-2) hayati tehlike oluşturan ciddi solunum yolu enfeksiyonuna ve hatta çoklu organ yetmezliğine neden olabilen patojenik bir insan coronavirüsüdür (2).

SARS-CoV-2 virüsünün hücreye giriş yapmak için anjiyotensin dönüştürücü enzimle ilişkili karboksipeptidaz (ACE) 2 reseptörünü kullandığı bilinmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 reseptörleri akciğerdeki tip II alveolar hücrelerin hücre zarlarında ve ince bağırsağın enterositlerinde ve ayrıca arteriyel ve venöz endotelde bulunur (3). Ayrıca koroid ve müller hücreleri, ganglion hücreleri, retinal vasküler endotel hücreleri ve fotoreseptör hücreleri dahil olmak üzere retinanın farklı hücre tiplerinde de bulunmuştur. ACE 2 reseptörünün diyabetik ve hipertansif retinopatide rol oynadığı bilinmektedir (4).

COVID 19 enfeksiyonunun yapılan çalışmalar sinucunda konjonktival konjesyon, kemoz , konjunktivit ve genişlemiş damarlar ve artmış vasküler kıvrımlılık, kanama alanları vb gibi retina tutulumuna neden olduğu bildirilmiştir (5). Ek olarak, coronavirüslerin hayvanlarda retinit ve optik nörit dahil olmak üzere oküler enfeksiyonlara neden olduğu da bildirilmiştir (4).

Bu çalışmada amacımız erişkin (19-60 yaş) ve çocuk (6-18 yaş) gruplarında COVID 19 enfeksiyonunun retina ve optik diskin vasküler yapılarına olan etkilerini araştırmaktır. Bu araştırmada COVID 19 enfeksiyonunu geçirmiş olan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin non-invaziv ve boyar madde kullanmadan çekim sağlayan optik kohorens tomografi anjiyografi (OKTA) cihazı kullanılarak retinanın yüzeyel ve derin vasküler

pleksuslarının damar dansitelerinin, faz alanlarının akım alanlarının ve optik sinir çevresindeki vasküler yapılar ile retina sinir lifi tabakası kalınlıklarının kantitatif analizini yapılacaktır. Literatürde buna benzer çalışmalar oldukça azdır ve çocuk yaş grubunun da değerlendirilmesi açısından literatürde ilk olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retina Embriyolojisi

Göz küresi gelişimi, intrauterin yaşamın 4. haftasında, diensefalondan optik vezikül (divertikül) oluşumu ile başlar. Diensefalon duvarından, yanal olarak büyüyen ancak optik sap ile diensefalon ile bağlı kalan optik vezikül ortaya çıkar . Optik vezikül, lens vezikülü ile temas ederek optik çanağa dönüşür . Optik çanak ön ve arka olmak üzere iki bölümden oluşur. Optik kabın ön kısmı, siliyer cisim ve irisin epitel kaplamasını oluşturur. Optik kabın arka kısmı, çeşitli retina katmanlarını oluşturur (6).

2.2. Retina Anatomisi ve Fizyolojisi

Retina, gözün üç katının en içteki kısmıdır. Retina, ışık enerjisini algılayan, optik sinir aracılığıyla beyne ileten, optik sinir başından ora serrata'ya kadar uzanarak vitreus boşluğunun arka kısmını çevreleyen şeffaf bir dokudur. Genel olarak retina iki ana katmandan oluşur: iç nörosensör retina ve retina pigment epiteli (RPE).

Nörosensör retina, nöroektodermin iç katmanından gelişirken, RPE, nöroektodermin dış katmanından türetilir. RPE, siliyer cismin pigment epitelyumu ile anteriorda devam eder. Duyusal retina, optik diskten ora serrata'ya kadar uzanır ve burada pigmentli olmayan siliyer epitel ile devam eder (7).

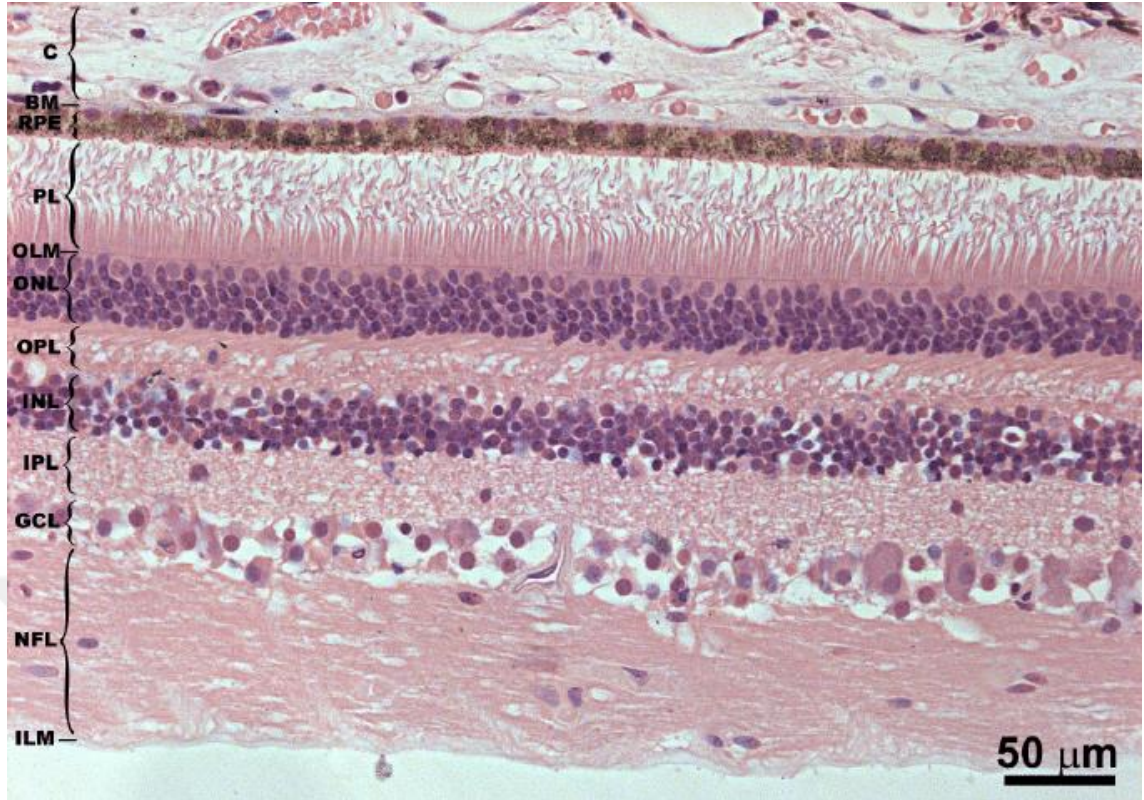
Nörosensör retina ve RPE arasında, subretinal boşluk olarak bilinen potansiyel bir boşluk bulunur. Nörosensör retina ve RPE arasındaki yapışma nispeten zayıftır. Nörosensör retina, ora serrata'ya ve optik sinir başının

kenarlarına sıkıca tutturulmuştur. Ora serrata, siliyer epitelin 4-6 mm arkasında bulunur ve medial ve lateral rektus kaslarının yerleşim yerine karşılık gelir.

Retina dışarıdan bruch zarı ile, iç kısmında ise vitröz ile bağlanır. Gözden ganglion hücre aksonlarının çıkış yeri olan posteriorda optik sinir ile devam eder.

Retina Işık mikroskobu altında laminar yapıda izlenir. Kalınlığı yaklaşık olarak 100 ile 300 mikron arasında değişen retina içten (vitreus tarafından), dışa doğru (koroid tarafına) şu tabakalardan oluşur (8).

1. İç limitan membran
2. Sinir lifi tabakası
3. Ganglion hücre tabakası
4. İç pleksiform tabaka
5. İç nükleer tabaka
6. Dış pleksiform tabaka
7. Dış nükleer tabaka
8. Dış limitan membran
9. Fotoreseptör hücre tabakası
10. Retina pigment epiteli



Resim 2.1 insan retinasının histolojik kesiti . Hematoksilen/eozin. C: Koroid; BM: Bruch zarı; RPE: retina pigment epiteli; PL: fotoreseptör tabakası; OLM: dış limitan membran; ONL: dış nükleer katman; OPL: dış pleksiform tabaka; INL: iç nükleer katman; IPL: iç pleksiform tabaka; GCL: ganglion hücre katmanı; NFL: sinir lifi tabakası; ILM: iç limitan membran (RAMÍREZ, José M., et al. Glia and blood-retinal barrier: Effects of ocular hypertension. Cardiovascular Disease II; iConcept Press Ltd.: Hong Kong, China, 2014, 123-162)

İç limitan membran: Müller hücrelerinin oluşturduğu iç retinanın bazal laminasıdır. Bu bazal lamina, retina ve vitreus arasındaki yapısal arayüzeyi oluşturmakta ve kollajen, glikozaminoglikan, laminin ve fibronektinden meydana gelmektedir (9). İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olmak üzere 3 katmandan oluşmuştur. Tüm retina ve optik disk yüzeyini örter.

Sinir lifi tabakası: Bu tabaka, retina yüzeyine paralel uzanan ve optik sinir olarak ortaya çıkan ganglion hücrelerinin aksonlarını ve retina damarlarını içerir. Ganglion hücre aksonlarının kalınlıkları 0,6 µm ila 2,0 µm arasında değişmektedir; mikrotübüller, mitokondri ve düz endoplazmik

retikulum içerirler. Sinir lifi tabakası OD'in nazal kenarında en kalındır (20-30 μm). OD'ten ora serrataya doğru gidildikçe kalınlık azalır. Bu aksonlar veya lifler bölgeye göre gruplandırılır.

Ganglion hücre tabakası: Ganglion hücrelerinin nukleuslarından oluşan bu tabaka nöroglia hücrelerini, müller hücrelerinin uzantılarını ve retina damarlarını da içerisinde barındırmaktadır. Ganglion hücreleri bipolar ve ya multipolar olabilir. Ganglion hücre aksonları gözü optik disk başından terkeder. Periferik retinada, ganglion hücre tabakası yalnızca tek bir hücre tabakasından oluşurken, merkezi retinada en fazla 10 hücre içeren bir tabaka oluştururlar. Ganglion hücre tabakası foveola ve optik sinir başında bulunmaz (10).

İç pleksiform tabaka: Bipolar hücreler ile amakrin ve ganglion hücrelerinin sinaps yaptıkları tabakadır. Bu tabaka foveolada bulunmaz.

İç nükleer tabaka: Horizontal, bipolar, amakrin ve müller hücrelerinin nukleuslarını içeren tabakadır. Bu tabakadaki horizontal hücreler fotoreseptör ve bipolar hücreler arasındaki uyarıyı düzenler (11). Bipolar hücreler görme yolağının ikinci sıra nöronudur; dış kısımlardaki dendritleri fotoreseptörler ve horizontal hücreler ile sinaps yaparken, aksonları ganglion ve amakrin hücreler ile sinaps yapar. Başlıca nörotransmitterleri glutamattır. Müller hücre nükleusları bu tabakanın merkezinde yerleşmiştir. Müller hücreleri; retinanın iç ve dış sınırlandırıcı zarları arasında yer alır. Görevleri retinadaki nöronlarla uzantılarını beslemek ve desteklemektir. Bu tabaka da foveada bulunmaz.

Dış pleksiform tabaka: Fotoreseptörler ile bipolar ve horizontal hücreler arası bağlantıların (triad) sağlandığı tabakadır. Bipolar hücreler dış pleksiform tabaka ile iç pleksiform tabaka arasındaki iletimde görevlidir. Bu tabakaya Henle'nin fiber tabakası da denilebilir (7).

Dış nükleer tabaka: Dış nükleer tabaka kon ve rod çekirdeklerinden oluşur. Periferik retinada, dış nükleer tabaka 3 ila 4 kat rod çekirdeği ve tek bir kon çekirdeği katmanından oluşur. Yaklaşık 10 kat koni çekirdeği içerdiği foveada en kalındır.

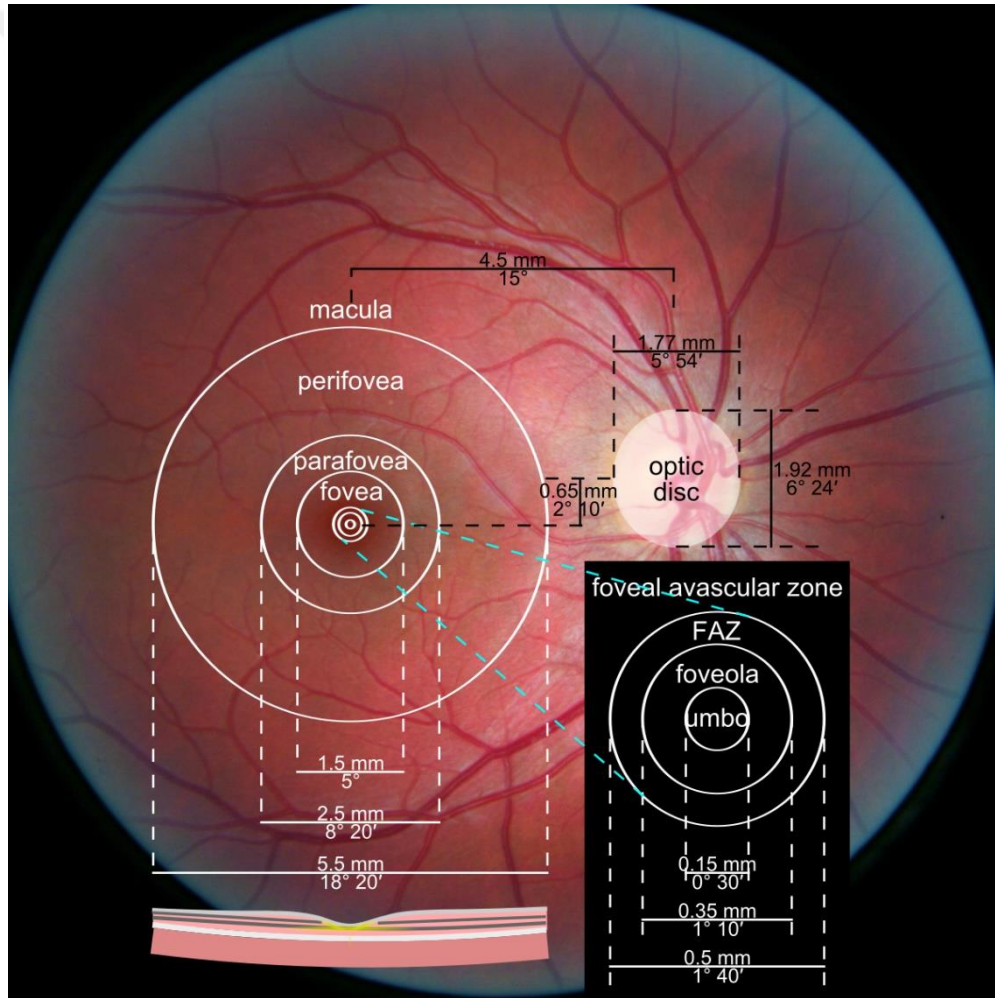
Dış limitan membran: Dış sınırlayıcı membran gerçek bir membran değildir. Fotoreseptör hücreleri arasındaki ve fotoreseptörler ile Müller hücreleri arasındaki bağlantıları birleştiren zonula adherens tipi bağlantılar vardır. Bu tabaka genellikle bazı büyük moleküllerin geçişini kısıtlayan metabolik bir bariyer görevi görür.

Fotoreseptör hücre tabakası: Fotoreseptör olan rod ve kon hücrelerinin bulunduğu tabakadır. Retinada yaklaşık 7 milyon kon ve 130 milyon rod bulunmaktadır. Rodlar yüksek hassasiyete sahiptir, tek bir fotonla bile uyarılabilirler. Boyları yaklaşık 100-120 mikrondur. Rodlar renklere karşı duyarlı değildir. Loş ışıkta görüntü algılamaktadırlar. Dış kısmında ışığa duyarlı pigment olan rodopsin bulunur. Koni hücrelerinin yapıları rod hücrelerine benzer ancak dış kısımları koni şeklindedir. Parlak ışıklı ortamda görüntü algılamaktadırlar. Foveada yoğun olarak bulunurlar (7).

Retina pigment epiteli (RPE): Hekzagonal şekilli melanin ve lipofuksinden zengin tek sıralı pigmente RPE hücrelerinden oluşan tek bir hücre katmanıdır. Bruch zarı ile nörosensör retina arasında yer alır. RPE ile nörosensöryel retina arasında subretinal boşluk olarak bilinen potansiyel bir boşluk vardır. Birbirine komşu RPE hücreleri arasında zonula okludens ve zonula adherens denilen bağlantılar vardır ve bu bağlantılar dış-kan retina bariyerini oluşturur. Kan-retina bariyeri koryokapillaristeki hücre dışı sıvının subretinal alana geçişini engeller. RPE, optik sinirden ora serrata'ya uzanır ve siliyer cisim pigment epiteli ile devam eder. RPE'nin retinadan geçen ışığın emilmesi, görsel pigmentlerin yenilenmesi, dış kan-retinal bariyer oluşumu, sıvı ve elektrolit dengesi dahil olmak üzere retina altı boşluğun bakımı, fotoreseptörün dış segmentinin fagositozu, fotoreseptörler için vitamin A depolanması gibi fonksiyonları vardır (12).

2.2.1. Santral Retina (Makula)

Üst ve alt temporal vasküler arklar arasında bulunan çapı yaklaşık 6 mm olan bölgedir. Koni aksonlarındaki sarı ksantofil karotenoid pigmentlerini nedeniyle (zeaksantin ve lutein) kısmen sarıdır. Makula, fotopik ve renkli görüşten sorumludur. Periferik retinadan farklı olarak bu bölge de ganglion hücre tabakası birkaç katlıdır.



Resim 2.2. Makulanın anatomisi

Makula'yı umbo, foveola, fovea, parafovea, perifovea oluşturur.

Umbo (Clivus) : Foveanın tam merkezindeki depresyondur. Foveolar ışık refleksinin alındığı bölgedir. Başlıca koni fotoreseptörleri bulunur.

Foveola : Fovea santralinde yer alan çöküntüdür. Koniler ve müller hücreleri bulunur.

Fovea : Optik sinir başının merkezinden 4 mm temporalde ve 0,8 mm inferiorda bulunur. Yaklaşık 1,5 mm çapındadır. Foveanın iç pleksiform, sinir lifi, ganglion hücre tabakaları yoktur. Foveanın 0,57 mm çaplı santral bölgesinde sadece koniler vardır. Biyomikroskopik olarak fovea kenarı iç limitan membranın oluşturduğu halka şeklinde bir refle olarak görülür (10).

Parafovea: Foveayı çevreleyen bölgedir. Yaklaşık 0,5 mm kalınlığındadır.

Perifovea: Makula bölgesinin periferik bölgesidir. Çok sayıda ganglion hücre tabakası vardır (7).

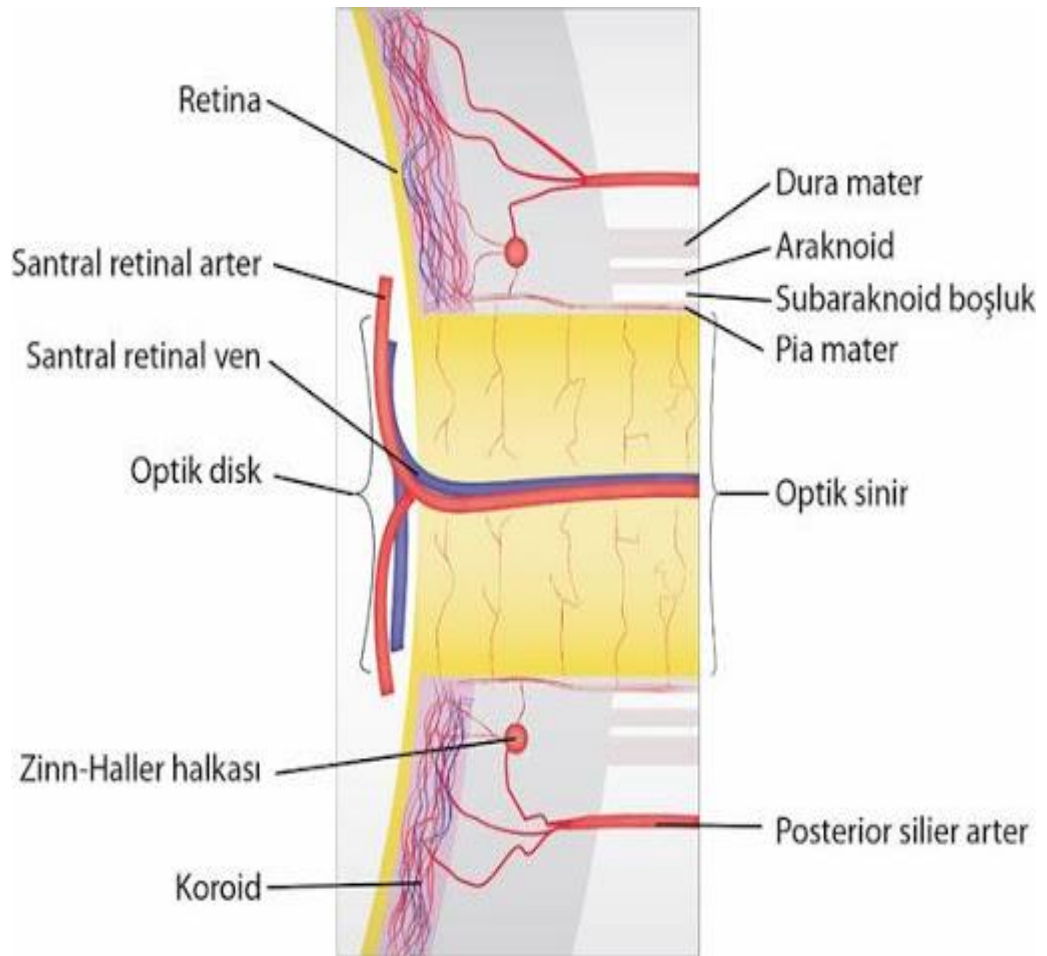
2.2.2. Periferik Retina

Periferik retinanın optik diskten ora serrata'ya olan mesafesi temporalde 23–24 mm ve nazal tarafta yaklaşık 18,5 mm'dir (13). Periferik retinanın kalınlığı periferden arka kutba doğru ilerledikçe artar. Ora serrata retinanın en öndeki bölümüdür. Bu bölgede RPE siliyer cisim epiteline dönüşür. Retina ora serratada sıkıca yapışıktır.

2.3. Retinal Kan Dolaşımı

2.3.1. Retinal Dolaşımın Anatomisi ve Vasküler Yapısı

Retinanın iç 2/3 kısmını besleyen santral retinal arterdir (SRA) . SRA internal karotid arterin (İKA) ilk dalı olan oftalmik arterin (OA) dalıdır. Retinanın 1/3 dış kısmını (RPE, fotoreseptörler) besleyen koroidal arterlerdir. Retinal ve koroidal damarlar oftalmik arterden dallanırlar ama morfolojik ve fonksiyonel farklılıkları vardır. Oftalmik arterin gözü besleyen diğer dalları kısa ve uzun posterior siliyer arterlerdir.



Resim 2.3. Retinal dolaşımın anatomik yapısı

2.3.1.1. Santral Retinal Arter

SRA, oftalmik arterin ilk dalı olarak ve ya PSA 'larla ortak bir dal olarak da ayrılabilir. OD'den 10-15 mm uzaklıktan glob içine girer ve santral retinal ven (SRV) ile beraber seyreder. Çoğunlukla optik sinirin pial pleksusuyla, anastomoz yapar ve değişken sayıda dal verir. Optik diskte, SRA genellikle önce ikiye bölünür ve daha sonra her biri kendi çeşitli dallarına bölünür (14).

2.3.1.2. Siliyoretinal Arter

Çoğunlukla PSA' nın dalıdır ama koroidal damarların da dalı olabilir. Populasyonun yaklaşık %6-%49' unda bulunur. Retinanın dolaşımına katkı sağlar. Yerleşim yeri genellikle, en sık temporal bölgede olmak üzere, optik sinir başının kenarındır (15).

2.3.1.3. Retinal Arteriyoller ve Kapillerler

SRA retinadaki ana bölümlere dallarını verdikten sonra periferel bölgede arteriyoller oluşturur.

Retinal arteriyollerden sonra retinal kapiller damarlar devam eder. Retina kapillerleri yüzeysel ve derin olmak üzere iki gruba ayrılır. Yüzeysel grup yüzeysel kılcal ağı oluşturur. Derin grup iç nükleer ve dış pleksiform arasında bulunur.

Arter ve venler arasındaki bağlantıyı sağlayan kapiller damarlar retinal damarların 0,5 mm çevresi, foveadaki yaklaşık 0,5 mm olan foveal avasküler zon bölgesi (FAZ) ve ora serratanın yaklaşık 1 mm yakınında olan bölgelerde bulunmaz. FAZ ve perifer retina bölgesi koroidal dolaşımla beslenir.

Retina kapillerleri arasındaki bulunan sıkı bağlantılar retina kapillerlerine sızdırmazlık sağlar.

2.3.1.4. Retinal Venler



Retinal arteriyollerden kapillerler aracılığı ile retinal venüllere geçen kan buradan retinal ven damarlarına ve sonrada santral retinal vene (SRV) drene olur. SRV gözü optik sinirden terkeder. Venöz kan SRV aracılığıyla oftalmik vene sonrada kavernoöz sinüse drene olur.

2.3.1.5. Lenfatik Damarlar

Retinada lenfatik damar yoktur.

2.3.2. Retinal Damar Yapısı

Retinanın arteriyel sisteminde özellikle düz kaslar bulunur. Diske yakın arterlerin çapı yaklaşık 100 μ 'dur ve duvarlarında beş ile yedi kat kas (tunica media) bulunur. Merkeze gittikçe damarlardaki kas tabakası sayısı azalır. Damarların duvarında elastin gösterilememiştir ve iç elastik laminaya rastlanmamıştır (16).

Retinal arteriyollerde, düz kas hücreleri hem dairesel hem de longitudinaldır ve aselüler adventisya (tunika eksterna)'ya doğru artan miktarda kolajen içeren bir bazal lamina ile çevrilidir(17).

Kapillerler endotel hücreleri bazal lamina ve perisitlerden oluşur.

2.4. Koroid Anatomisi ve Vaskülarizasyonu

Koroid çoğunlukla damarlardan oluşan ve optik sinir çevresinde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde skleraya sıkıca tutunan bir yapıdır. Fotoreseptörler de dahil dış retinayı besler. Koroidin normal yapısı bozulduğunda fotoreseptör ve RPE tabakısında işlev bozukluğu olabilmektedir (18).

Koroidal dolaşım PSA'lar tarafından sağlanır. Venöz drenajı ise vorteks venler aracılığıyla olur (19). Koroid arterleri birbirleri ile anastomoz yapmazlar ve her biri end-arter olarak sonlanır (20).

Koroid bruch membranı, koryokapillaris, sattler tabakası (orta çaptaki damarların tabakası), haller tabakası (geniş çaptaki damarların tabakası), suprakoroidea (koroid ve skleranın geçiş zone) olmak üzere 5 tabakaya ayrılır (21).

Koryokapillaris 40-60 µm çaplı kapillerlerden oluşur. Bu kapillerler pencereci endotel hücrelerine sahiptir. Koryokapillarisin primer görevi RPE ve fotoreseptör tabakaya oksijen ve metabolit desteği sağlamaktır. Koryokapillaris foveal avasküler zonun beslenmesini sağlar.

Koroidal dolaşımda otheregülasyon bulunmaz. Otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır ve bu nedenle sistemik kan basıncındaki ani değişikliklerden korunur.

2.5. Optik Sinir Başı Anatomisi ve Vaskülarizasyonu

Optik sinir (OS) retinal ganglion hücrelerinin (RGH) aksonlarından oluşur. Optik sinir başı (optik disk (OD)) RGH'lerin optik siniri oluşturmak üzere retinayı terk ettiği bölümdür (22). Bu bölümde ışığa duyarlı koni ve rodler yoktur, bu nedenle 'kör nokta' olarak adlandırılır.

Optik sinir intraoküler, intraorbital, intrakanaliküler ve intrakranial olarak 4 bölüme ayrılır. İntraoküler kısım dışardan görülebilen kısımdır ve bunu OD oluşturur.

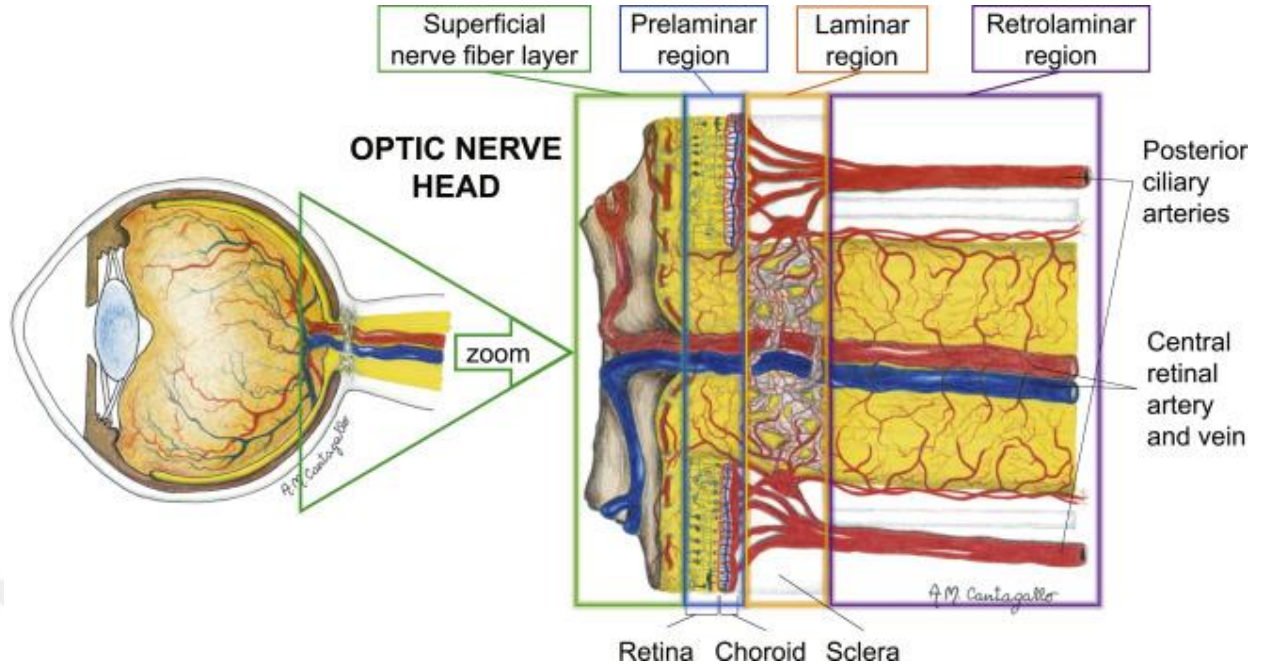
OD foveanın yaklaşık 3-4 mm nazalinde yer alır. Yatay çapı yaklaşık 1,5 mm dikey çapı 1,7 mm'dir ve yaklaşık 1 mm uzunluğundadır. OD 4 bölüme ayrılır ; yüzeyel sinir lifi tabakası ,prelaminar bölge, lamina kribroza ve retrolaminar bölge (7).

Yüzeyel Sinir Lifi Tabakası: OD'in vitreus ile temas halindeki bölümüdür. SRA tarafından beslenir ama temporal bölgesi eğer varsa siliyoretinal arterden de beslenebilir.

Prelaminar Bölge: Miyelinsiz aksonlar, astrositler, kapillerler ve bağ dokusu bulunur. Kısa posterior siliyer arterler tarafından oluşturulan Zinn-Haller halkası tarafından beslenir.

Lamina Kribroza: Yoğun kollojen tabaka, elastin ve laminin içerir. Elek şeklinde boşluklu bir yapısı vardır. Kısa posterior siliyer arterler tarafından oluşturulan Zinn- Haller halkası tarafından beslenir.

Retrolaminar Bölge: Bu bölümdeki sinir aksonları oligodendrositler tarafından oluşturulan myelinli yapıya sahiptir. Bu bölüm SRA ve siliyer arterin pial dallarından beslenir.



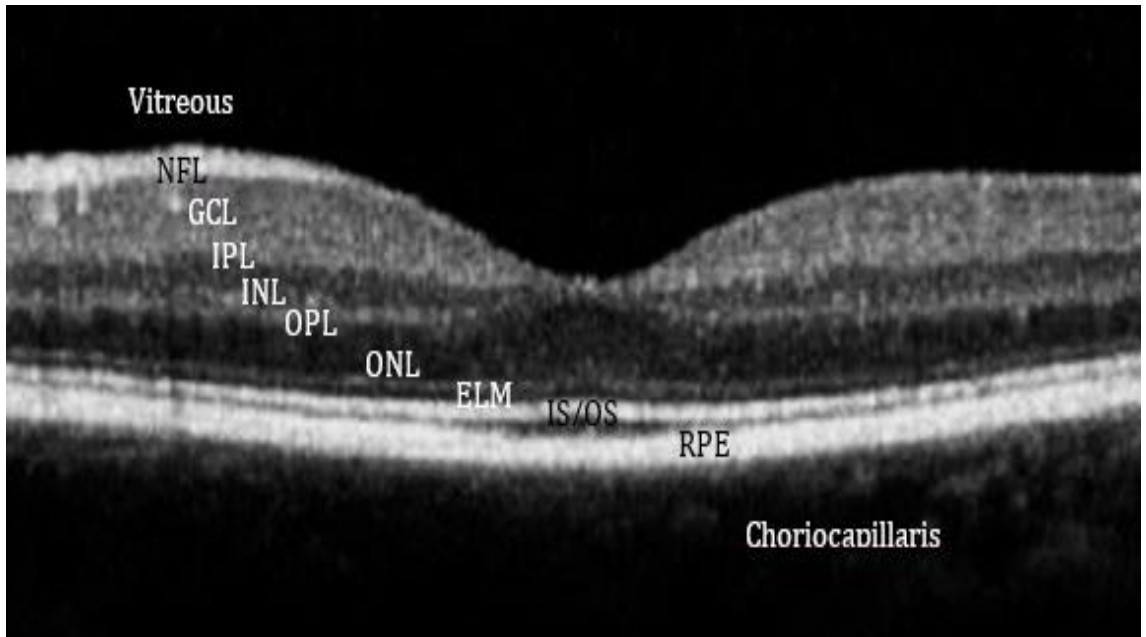
Resim 2.4. Optik sinir başının kesiti (Prada, Daniele, et al. Autoregulation and neurovascular coupling in the optic nerve head. *survey of ophthalmology*, 2016, 61.2: 164-186)

2.6. Retina Sinir Lifi Tabakası

Retina üzerinde ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu ince tabakaya retina sinir lifi tabakası (RSLT) denir. Retinadan optik kanala doğru geçen sinir liflerinden; üst ve alt temporal yarıdan gelenler makula çevresinden dolanarak ark şeklinde üst ve alt bölgeden optik sinire katılırken, nazal bölgeden gelenler radial olarak optik sinire katılır. Makuladan gelen lifler temporalardan yatay olarak girip makulopapüller demeti oluşturur. Santral retinadan gelen lifler optik sinirin santraline, periferden gelen lifler optik sinirin periferine yakın seyreder (23).

2.7. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT optik geri saçılma veya geri yansıma ölçümleri kullanılarak dokuların iç kesitsel mikroyapısının görüntülenmesi sağlar, ilk olarak 1991'de ortaya çıkmıştır (24). OKT, gözün temassız, noninvaziv görüntülenmesini ve fovea, optik disk dahil olmak üzere retinanın morfolojik özelliklerinin görüntülenmesini sağlar. (25, 26). OKT ile retina içindeki tabakalar ayırt edilebilir ve retinal kalınlıklar ölçülebilir ve OKT retina hastalıklarının erken tespiti ve teşhisine yardımcı olur.



Resim 2.5. Merkezi makulanın normal anatomisi. NFL, sinir lifi tabakası; GCL, ganglion hücre tabakası; IPL, iç pleksiform katman; INL, iç nükleer katman; OPL, dış pleksiform katman; ONL, dış nükleer katman; ELM, dış sınırlayıcı membran; IS/OS, iç segment/dış segment bağlantısı; RPE, retina pigment epitel.

2.8. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

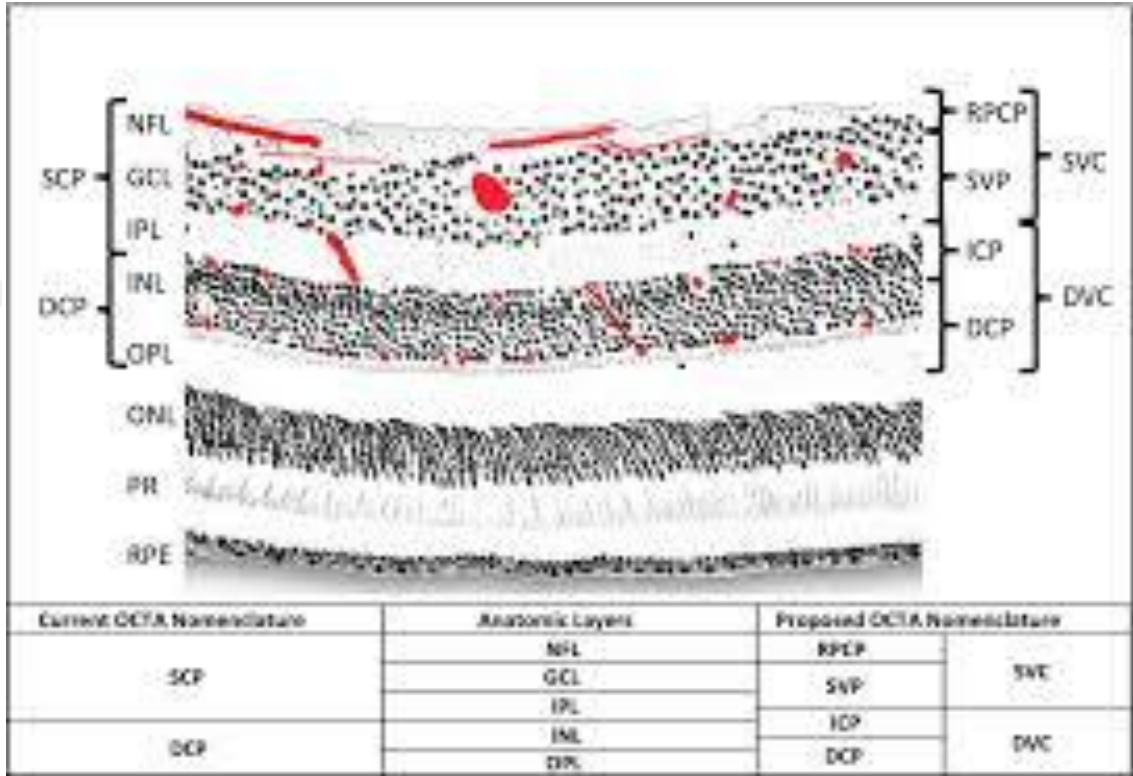
Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), saniyeler içinde anjiyografik görüntüler oluşturan yüksek çözünürlüklü, noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir (26). İlk olarak 2006 yılında Makita ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Yıllar içerisindeki çeşitli çalışmalar sonucu daha da geliştirilmiştir ve 2014 yılından itibaren yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Damarlar içindeki eritrositlerin hareket kontrastlarını algılar ve bunları işleyerek retinanın görüntüsünü oluşturur OKTA, hareket kontrastını tespit etmek ve damarları görselleştirmek için tekrarlanan B-taramaları gerçekleştirir. Zaman içindeki değişimi algılayarak hareketi vurgulayan bir görüntü oluşturulabilir. Retinada beklenen tek hareket damarlarda kan akışı olduğundan, elde edilen sonuç kan akışının görselleştirilmesidir (27).

En yaygın olarak bulunan prototip OKTA sistemi, bir bölünmüş spektrumlu genlik dekoherasyon anjiyografi (SSADA) algoritması kullanan RTVue XR Avanti spektral alan OCT'nin (SD-OCT) (Optovue, Inc, Fremont, CA) AngioVue yazılımıdır. Cihaz, yaklaşık 3.0 saniyede saniyede 70.000 A-taramada 304×304 A-tarama hacimsel taramalar sağlar (27).

OKTA 'da retina ve koroid damarlarının optimal değerlendirmesi için yapısal görüntünün doğru tabakalanması gerekmektedir. Sağlıklı bir retinada tabakalanma verimli ve doğru olabilir. Bunun yanında , sağlıklı olmayan gözde anatomik özellikler genellikle bozulduğundan bu tabakalanma algoritmaları başarılı olmayabilir ve manuel düzeltme gerekebilir. Yaygın olarak kullanılan tabakalanma sınırları, iç limitan membranı (ILM), sinir lifi tabakasının dış sınırını, iç pleksiform tabakanın dış sınırını, iç nükleer tabakanın dış sınırını, dış zarın dış sınırını içerir. Pleksiform tabaka , retina pigmentli epitel (RPE) ve Bruch zarı (BM)'dır (28) .

OKTA şu tabakaları gösterebilir ; vitreus, yüzeysel retinal pleksus (İLM ve İç pleksiform tabaka arasında) ,derin retina pleksus (iç peksiform dış sınırı

ile dış pleksiform tabaka arasında) , dış retina (dış peksiform dış kısmı ile RPE arasındaki avasküler alan) , koryokapillaris , koroid (geniş koroidal damarları içeren tabaka).

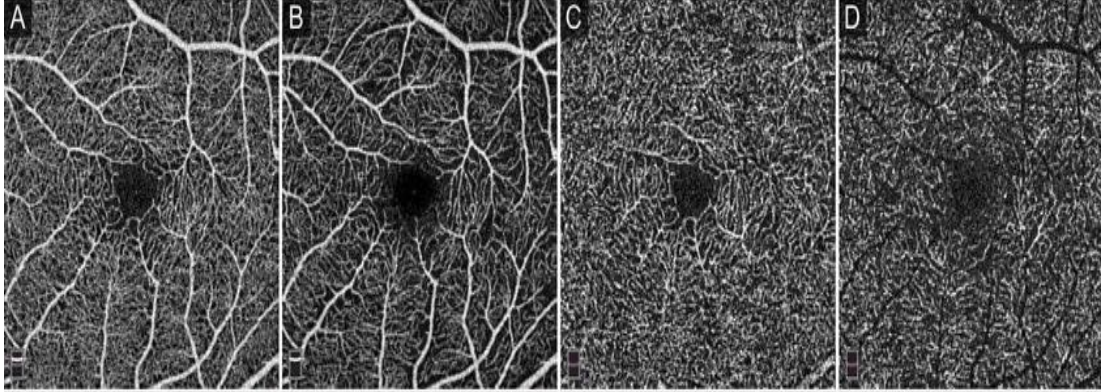


Resim 2.6. Makuladaki vasküler pleksusların anatomik yerleşimi ve OKTA segmentasyon sınırları. NFL = sinir lifi tabakası, GCL = ganglion hücre tabakası, IPL = iç pleksiform tabaka, INL = iç nükleer tabaka, OPL = dış pleksiform tabaka + Henle tabakası, ONL = dış nükleer tabaka, PR = fotoreseptör tabakası, RPE = retina pigment epiteli, RPCP = radyal peripapiller kapiller pleksus, SVP = yüzeyel vasküler pleksus, ICP = intermediyer kapiller pleksus, DCP = derin kapiller pleksus) (Campbell, J. P., et al. "Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography." *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-11)

AnjoVue (Optovue, Inc., Fremont, CA) tarafından tanımlanmış tabakalar:

- Yüzeyel retinal kapiller pleksus
- Derin retinal kapiller pleksus

- Dış retina
- Koroid kapillerleri



Resim 2.7. Optik koherens tomografi anjiyografisinde üç retinal kapiller pleksusun segmentasyonu (A) Tam retina kalınlığı, (B) yüzeysel kılcal pleksus, (C) orta kılcal pleksus ve (D) derin kılcal pleksus (Nesper, P. L., Lee, H. E., Fayed, A. E., Schwartz, G. W., Yu, F., & Fawzi, A. A. (2019). Hemodynamic response of the three macular capillary plexuses in dark adaptation and flicker stimulation using optical coherence tomography angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 60(2), 694-703.)

OKTA optik sinir başında radyal peripapiller kapiller tabakaları gösterebilir (29).

OD ve peripapiller alan için hesaplanan vasküler yoğunluk, görüntülerin ikili rekonstrüksiyonunu takiben damar lümenleri tarafından işgal edilen alanının yüzdesi olarak tanımlanır (30).

OKTA diyabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, makular telenjiyektazi, poipoidal koroidal vaskülopati, glokom ve retinal ven tıkanıklıkları dahil olmak üzere bir çok oküler hastalıkta mikrovasküler değişikliklerin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için kullanılır.

2.9. OKTA ve Floresein Anjiyografi Karşılaştırılması

Floresein anjiyografi (FA) retina, koroid ve optik sinirin vasküler yapısının değerlendirilmesinde kullanılan intravenöz kontrast madde kullanılan altın standart görüntüleme şeklidir. FA yüzeysel retinal kapiller pleksustan oluşan ayrıntıları gösterir ve iki boyutlu bir görüntü sağlar. Ancak, FA radyal peripapiller ağ, derin retinal kapiller pleksus ve koroid damar sistemini görüntülemesi zayıftır (29). FA görüntüleme sistemi boya sızıntısı, lekelenme ve tıkanmanın dinamik özelliklerine dayanmaktadır (27).

FA ile görüntüleme alanı tüm makula bölgesini kapsayabilir veya ekvatorun ötesine uzanabilecek kadar geniş alan görüntüsü sağlar. FA'nın, zaman kısıtlamaları, invaziv yapısı ve bulantıdan nadiren anafilaktik şoktan ölüme kadar değişen floresein boyaya alerjik reaksiyon riski vardır. Buna karşılık, OKTA non-invazivdir ve kan akışı zamanında bir anlık görüntüyü gösteren statik hacimsel anjiyografik bilgi verir. OKTA, orta ve derin retinal kapiller pleksuslar, radyal peripapiller ağ ve koryokapillerlere ek olarak yüzeysel retinal kapiller pleksustaki akışın oldukça ayrıntılı görüntülerini sağlar (31). FA yüzeyel kapiller pleksus ayrıntılı görüntüsünü sağlar. OKTA da hastanın istemsiz göz hareketleri yapması ve fiksasyonunun zayıf olması durumunda artefaktlar oluşur ve görüntü kalitesi bozulur. Ön segment opasiteleri, katarakt, vitreus içi hemoraji, yüksek myopi gibi durumlarda OKTA yanlış sonuçlar verebilir (32) .

OKTA ile görüntüleme hızlıdır. Hastanın başını çeneye yerleştirip ayarladığı andan iki taraflı görüntü setlerinin işlenmesine ve görüntülenmesine kadar geçen toplam görüntüleme süresi, boya bazlı anjiyografi için 20 veya daha fazla dakikanın tam tersine, yaklaşık beş dakika sürer (31).

Tablo 2.1. OKTA ve FFA görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması

Özellik	OKTA	FFA
Çekim süresi	2-4 dakika	15-20 dakika
İnvaziv	-	+
Yan etki	-	+
Üç boyutlu çekim	+	-
Segmentasyon	+	-
Koroid patolojisi ayrıntılı gösterebilme	+	sınırlı
Görüntü alanı	dar	geniş
Dinamik özeliği	statik	dinamik

2.10. Coronavirüs (COVID 19) Pandemisi

2019'un sonunda, Çin'in Wuhan şehrinde bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin genelinde bir salgınla sonuçlandı ve ardından hızla yayılarak küresel bir salgın haline geldi. 11 Şubat 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığın adını Covid 19 olarak belirledi. 11 Mart 2020 tarihinde ise DSÖ Covid 19'u pandemi ilan etti. Dünya genelindeki Covid 19 enfeksiyonunun neden olduğu ölüm sayısı yaklaşık 3 milyona ulaşmıştır.

2.10.1. Coronavirüs Etyolojisi

Coronavirüsler (*CoV'ler*), zarf üzerinde spike glikoproteinlerin varlığı nedeniyle elektron mikroskobu altında (*korona* Latince de taç anlamına gelmektedir) taç benzeri bir görünüme sahip pozitif sarmallı RNA (+ssRNA) virüsleridir . Alt familyası *Orthocoronavirinae* ait *Koronaviridae* ailesi alfakoronavirüs, betakoronavirüs, deltakoronavirüs, gamakoronavirüs olmak üzere 4 gruba ayrılır (33).

CoV'ler, ortaya çıkan solunum yolu hastalığı salgınlarının başlıca patojenleri olmuştur. Bu virüs ailesi deve, sığır, kedi ve yarasalar dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde solunum, bağırsak, karaciğer ve nörolojik hastalıklara neden olabilir. İnsanlarda soğuk algınlığından MERS ve SARS gibi daha ciddi hastalıklara kadar çeşitli hastalıklara sebeptirler. SARS-Cov2 , daha önce SARS-CoV ve MERS ile ilişkilendirilen şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ile aynı alt türe ait yeni bir betaCoV'dir (33).

2.10.2. Coronovirüs Enfeksiyonu

SARS-CoV'a benzer şekilde, SARS-CoV-2 de hücrel giriş reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim II'yi (ACE2) kullanır (34). Coronavirüs, proteolize bağlı bir şekilde endozomal veya lizozomal yoldan konakçı hücrelere girer (35).

İnsanlarda SARS-CoV-2'nin bilinen bulaşma yolları; virüs taşıyan damlacıkların solunması, virüs taşıyıcılarıyla yakın temas, SARS-CoV-2 ile kontamine yüzeyle temas ve aerosol iletimidir (36).

COVID 19'un başlıca etkilediği sistem solunum yolu sistemidir. Ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı, boğaz ağrısından şiddetli pnömoniye ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar ilerleyebilen bir spektruma sahiptir.

Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri ACE2 reseptörünün yüksek oranda kalp ve damarlarda bulunması ile ilişkilendirilmiştir (37). ACE2'ye bağlı miyokard enfeksiyonuna neden olabilir. ARDS'den kaynaklanan hipoksik durum ve sistemik inflamasyondan kaynaklanan sitokin fırtınası ve miyosit hasarına neden olabilir (38). Aritmiye bağlı çarpıntı şikayetleri olan hastalar da bildirilmiştir (39). Zheng ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, KVH öyküsü olmayan COVID 19 hastalarının %12'sinde hastanede yatış süresi boyunca artan troponin seviyeleri veya kardiyak arrest görülmüştür (40).

Hematopoietik sistemi üzerindeki etkileri sıklıkla homeostaz ile alakalıdır (41). Ciddi trombositopeni , uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı, uzamış protrombin zamanı ve artmış fibrin yıkım ürünleri gibi pıhtılaşma anormallikleri meydana gelmiştir ve bu kan pıhtılaşma sorunları hastanede yatan hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşma riskini artırmıştır (42). Hastalarda lenfositopeni de görülür.

COVID 19'un ataksi, nöbetler, nevralsi, bilinç kaybı, serebrovasküler hastalık ve ensefalopati dahil olmak üzere çeşitli nörolojik komplikasyonlara yol açabileceği öne sürülmüştür (43). Ayrıca çok sayıda hastada ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem semptomları saptanmış ve bazıları bu semptomları tek başvuru şikayeti olarak bildirmiştir (44). COVID 19'un böbrek fonksiyon bozukluklarına da neden olduğu gösterilmiştir (45).

2.10.3. Coronavirüs (COVID 19) Göz Tutulumu

COVID 19 bir çok sistemi etkilediği gibi gözü de etkilemektedir. Göz kapaklarının iç yüzeyini ve limbusa kadar olan glob yüzeyini kaplayan yarı saydam müköz bir membran olan konjonktivanın inflamasyonu olan konjonktivit, COVID 19 enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir (46). COVID 19 hastaların %31.6'sında akut konjonktivit bildirilmiştir ve bununla birlikte hiperemi, kemoz, epifora veya artan sekresyonlar da görülmüştür (47). Ön üveit, retinit ve optik nörit gibi kedi ve murin modellerinde oküler belirtiler saptanmıştır (48).

COVID 19 ile ilgili yapılan histopatolojik çalışmalar, hem arteriyel hem de venöz dolaşımda doğrudan viral enfeksiyona bağlı endotelit ve vaskülit olguları saptamıştır (49, 50). Endotel hücrelerinin iltihaplanması, sonunda organ iskemisi ile sonuçlanan küçük damarlarda ödem, tıkanıklık ve tromboza neden olur. Bu bulgular, COVID 19'un doğrudan viral invazyon ve ayrıca immün aracılı inflamasyon yoluyla birden fazla organı tutan ve mikrovasküler disfonksiyon ve doku iskemisine neden olabilen yaygın bir endoteliti indükleyen sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bu etkileri nedeniyle COVID 19'un retinal bulgulara da yol açabileceği düşünülmüştür. COVID 19'dan etkilenen hastaların retinasında COVID 19'un viral RNA'sı tespit edilmiştir (50).

2.10.4. Coronavirüs (Covid 19) Tanı ve Tedavisi

COVID 19'un klinik özellikleri, bulaştan sonraki 14 gün içinde başlar; bununla birlikte çoğu vakada semptomlar yaklaşık 5 gün sonra ortaya çıkar ve semptomların başlangıcı bireylerin %97.5'inde 11.5 gün içindedir (51).

COVID 19'un kesin tanısı, gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) pozitifliğine dayanır (52). RT-PCR, nazal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerini kullanan bir tanı testidir. Nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler yoluyla üst solunum yolu örneklerinin toplanması tanı için primer tercih edilen yöntemdir. Üretilen aerosol hem hastalar hem de sağlık personeli için önemli bir risk oluşturduğundan COVID 19 için bir tanı yöntemi olarak bronkoskopi kullanılması önerilmez. Ancak klinik ve güvenlik kriterleri karşılandığında ve kesin olmayan tanı durumunda bronkoskopi yapılabilir (53). Alternatif olarak, entübe hastalarda solunum örnekleri toplamak için trakeal aspirasyon ve bronkoskopik olmayan BAL kullanılabilir (54). Yapılan birkaç çalışmada, SARS-CoV-2 RNA'sının kan ve dışkı örneklerinde de saptanabileceğini gösterilmiştir (55).

Görüntüleme yöntemleri de , hastalığın tanısında ve değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar (56). COVID 19'un yüksek oranda bulaşıcılığı nedeniyle, hastaları mümkün olan en kısa sürede tanımlamak, izole etmek ve tedavi etmek için hızlı ve doğru tanı yöntemleri kullanılmalıdır. RT-PCR sonuçları genellikle 5 ila 6 saat gerektirirken, BT inceleme sonuçları çok daha hızlı elde edilebilir. Buna ek olarak, rRT-PCR'nin yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçları olabileceğinden hastaların görüntüleme yöntemleriyle de değerlendirilmesi gerekir.

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24 SpO₂ $> \%93$ oda havasında) akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalara evde izolasyon ve semptomatik tedavi önerilir.

Hafif-orta seyirli pnömonisi olan ve solunum dakika sayısı ≥ 24 ve SpO₂ $\leq \%93$ olanlar, hafif-orta pnömonisi olan ve kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $10 \times$ Normal değer üst sınırı veya ferritin >500 ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) belirlenenler, ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30 , oda

havasında SpO₂ ≤% 90, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olanlar), hipotansiyon (< 65 mmHg), taşikardi (> 100) olan hastaların hastaneye yatırılması uygundur.

COVID 19 salgınının başlangıcında, ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral olarak, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV'ye etkili olduğu belirlenmiş olan hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar yeniden konumlandırılarak önerilmiş ve kullanılmıştır (57). Halen pek çok ülkede bu ajanların farklı kombinasyonlarının kullanımına devam edilmektedir. Şu anda ülkemizde hastalara semptomatik tedavi ,antikoagölan ajanlar ve favipiravir içeren ajanlar verilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif çalışmamız Ocak 2021- Temmuz 2021 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma hazırlanırken Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uyulmuştur.

Göz hastalıkları polikliniğine kontrol amaçlı başvuran ve covid polikliniklerinden yönlendirilen 159 covid enfeksiyonu geçiren erişkin hastanın 157 sağ gözü, 169 sağlıklı erişkin gönüllünün 168 sağ gözü ve 40 covid enfeksiyonu geçiren çocuk (6-18) hastanın 40 sağ gözü, 44 çocuk (6-18 yaş) sağlıklı gönüllünün 44 sağ gözü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; tüm gruplar için 6-60 yaş arasında bulunmak, optik aksın açık olması, OKTA çekimi için yeterli pupil dilatasyonu ve fiksasyonunun bulunması, en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 0,5'ten büyük olması idi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise; geçirilmiş oküler operasyon öyküsü, ek bir sistemik hastalık olması, retina ve optik disk hastalığı, düzenli ilaç kullanma öyküsü, refraksiyon değerlerinin ± 3 diyoptrinin üstünde olması idi.

Çalışmamıza dahil edilen covid enfeksiyonu geçirmiş hastalar ve sağlıklı gönüllüleri OKTA çekimi ile değerlendirildi. Grup sonuçları karşılaştırıldı. OKTA çekimleri AngioVue® (RTVue-XR, Fremont, California, ABD; yazılım versiyonu 2017.1.0.151) cihazı ile yapıldı.

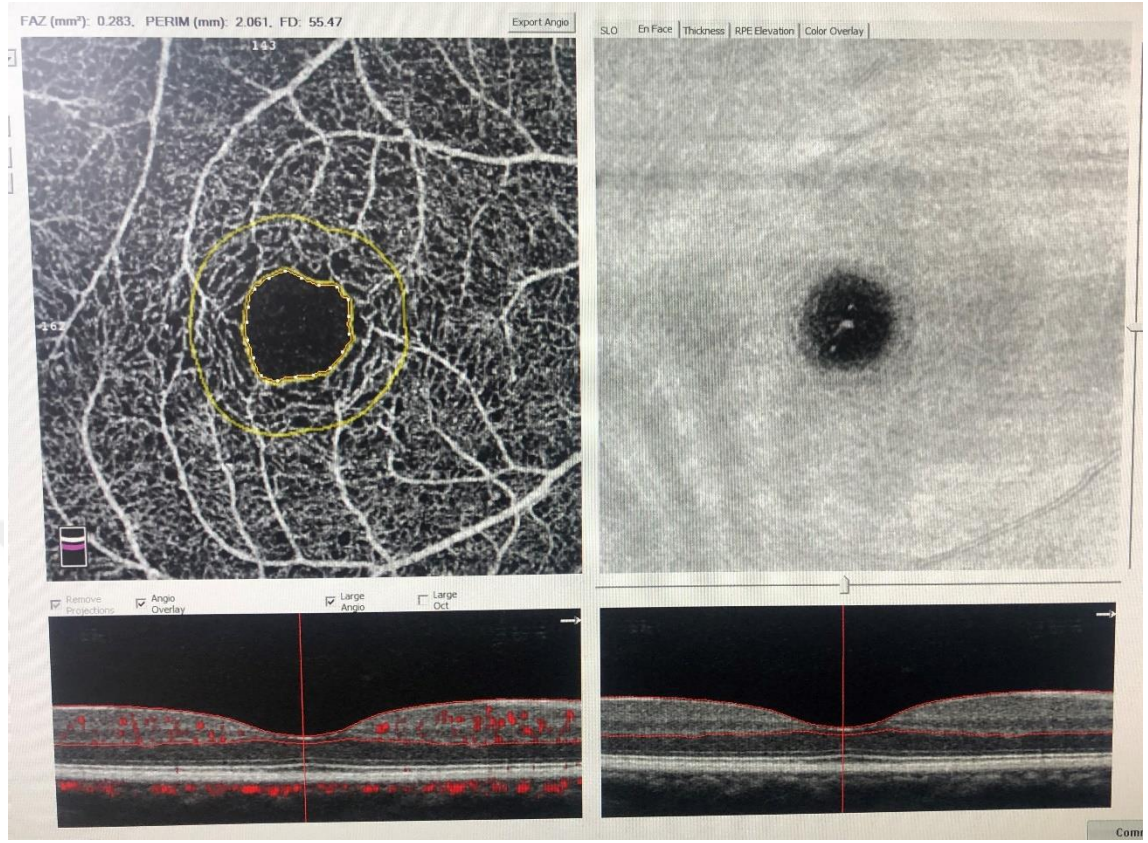
3.1. Optik Kohorens Tomografi Anjiyografi Görüntüleme

OKTA foveal avasküler bölge (FAZ) parametrelerini, dış retina ve koroiddeki anormal akış alanlarını ve yüzeysel vasküler kompleksin damar yoğunluğunu, derin vasküler kompleksi ve radyal peripapiller kapillerleri ölçmemizi sağlar. Bizim çalışmamızda OKTA çekimleri AngioVue® (RTVue-XR, Fremont, California, ABD; yazılım versiyonu 2017.1.0.151) cihazı ile yapıldı.

Bizim çalışmamızda tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler fovea merkezli 3x3 mm makula görüntüleri ve 4,5x4,5 mm optik disk görüntüleri çekilerek değerlendirildi. Ölçüm sırasında fiksasyon sağlayamayan hastalar, makula ve ya OD patoloji saptanan hastalar ve görüntü kalitesi 6/10'dan düşük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

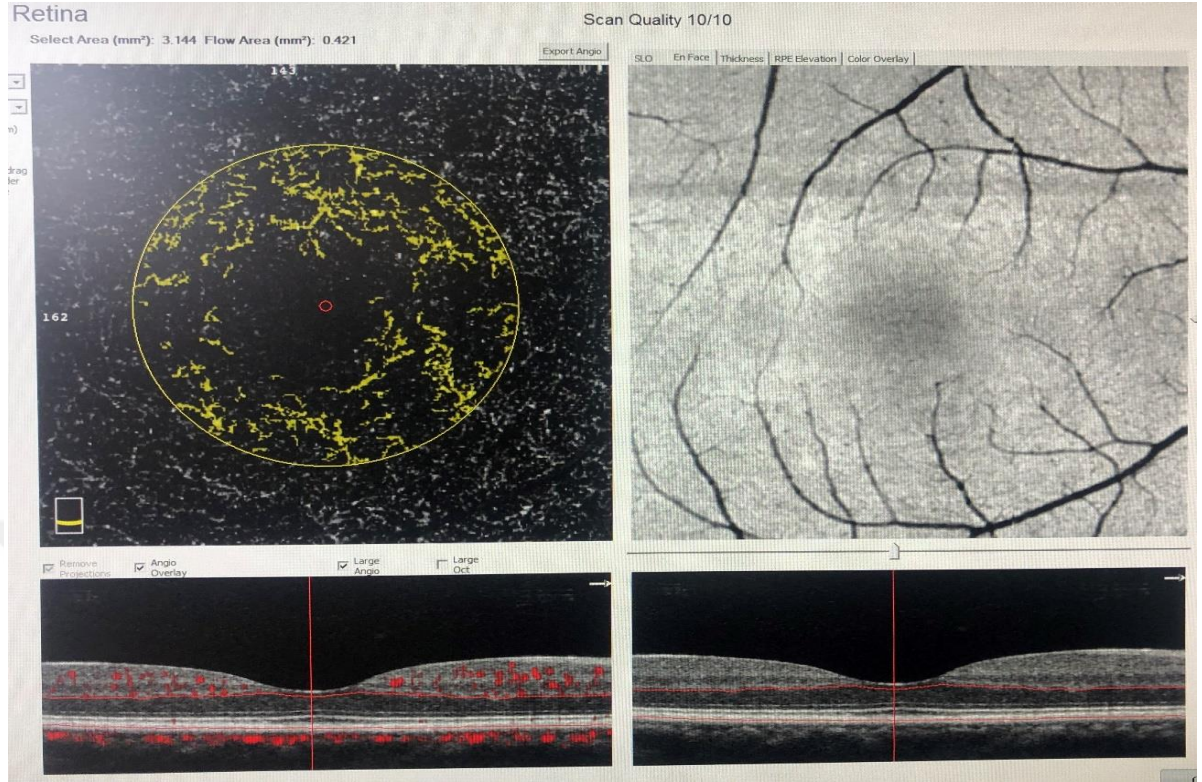
OKTA cihazı tarafından ölçülebilen parametreler olan foveal avasküler zon (FAZ) alanı, akım alanı (koryokapillaris ve retinal derin kapiller kan akım alanı), foveal Dansite(FD), vasküler dansite değerlendirildi.

Akım alanı: merkezi fovea olan 3,14 mm² alanlık dairesel bölgedeki koryokapillaris kan akım alanı (KKAA) ve retinal derin kapiller kan akım alanı (RDKKAA) olmak üzere iki katmandaki vasküler akım alanı şeklinde değerlendirilmektedir.

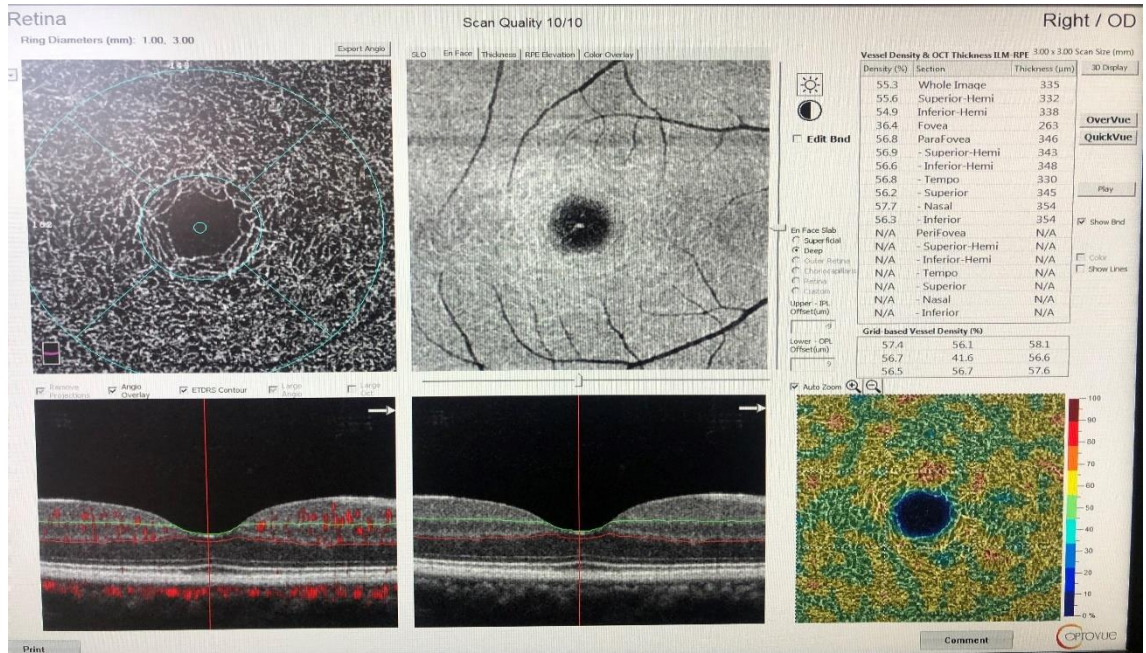


Resim 3.1. Maküler OKTA çekiminde foveal avasküler zon (FAZ) ölçümü

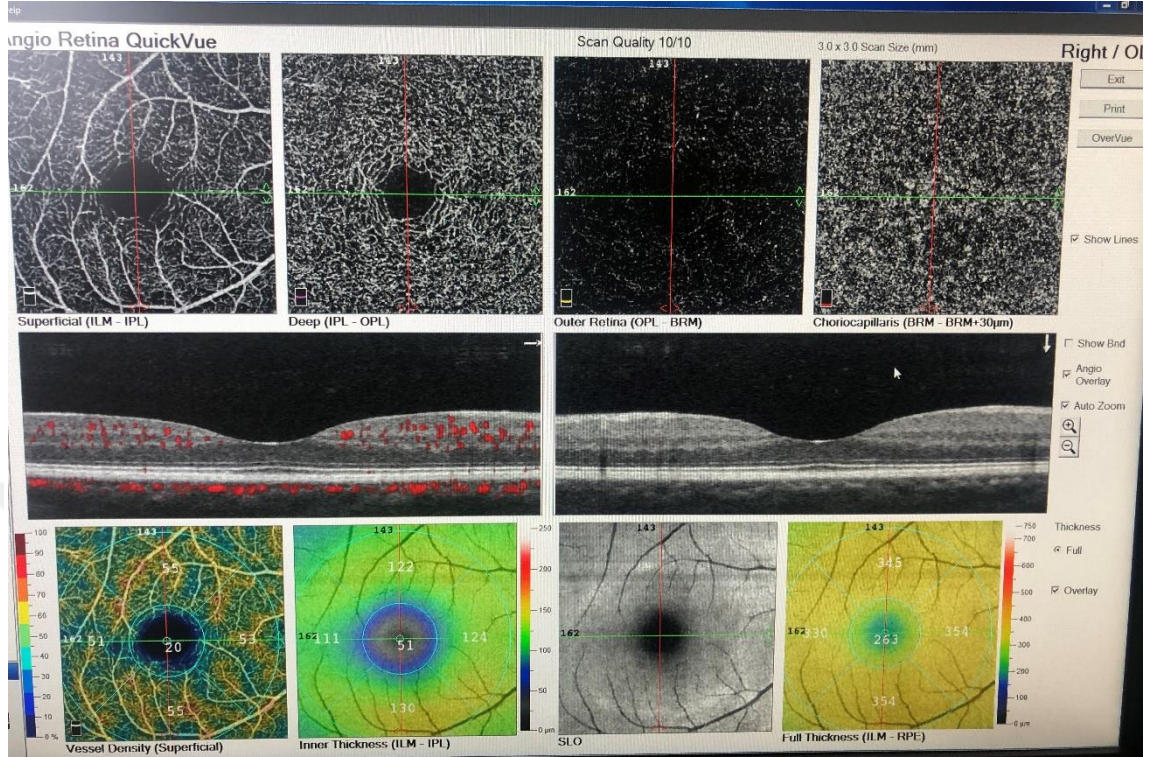
Foveal Yoğunluk(Foveal Dansite): OKTA ile yapılan çekimlerde vasküler görüntünün olduğu yerlerin tüm alana oranı yüzde olarak dansiteyi vermektedir. OKTA cihazı ile otomatik olarak YKP ve DKP olarak iki segmente dansite ölçümleri yapıldı. Fovea merkezinden 1mm yarıçaplı daire fovea dansitesi, 3mm ile 1mm arasında kalan daire ise parafovea dansitesi olarak değerlendirildi. Segmentler cihaz tarafından temporal, superior, nasal ve inferior olmak üzere 4 kadrana bölünür.



Resim 3.2 Koryokapillaris akım alanı ölçümü



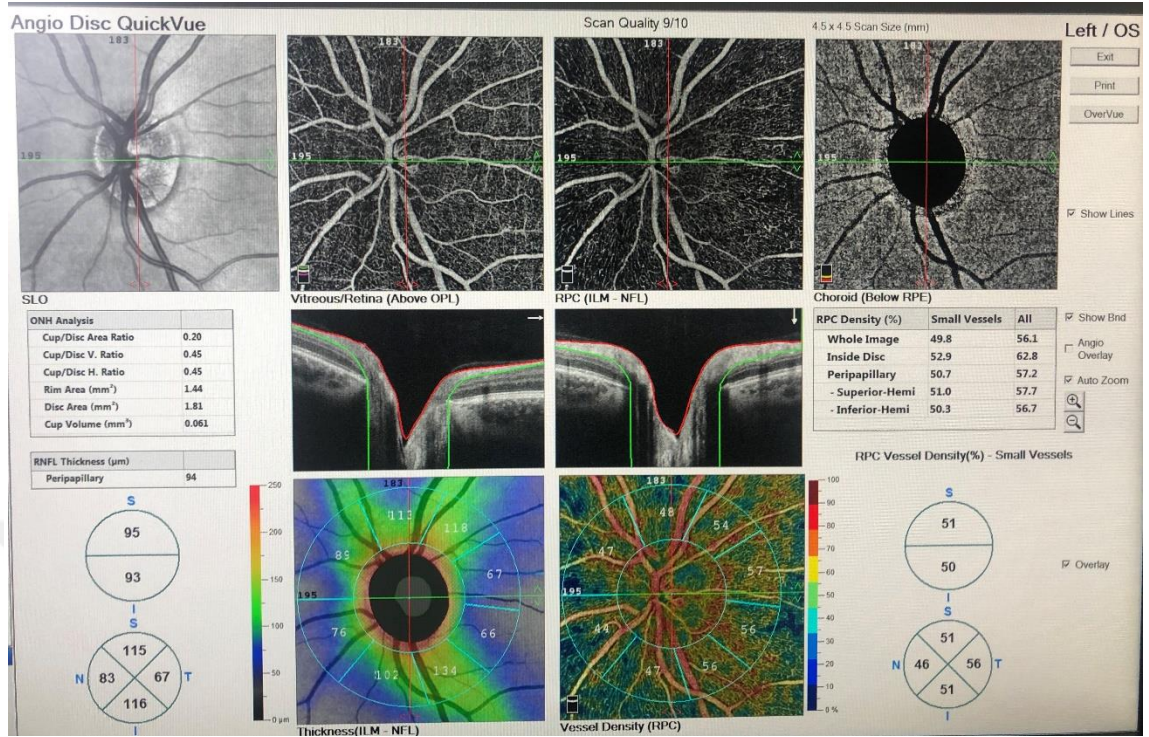
Resim 3.3. OKTA vasküler dansite ölçümü



Resim 3.4. OKTA ile SMK ölçümü

SMK ölçümü, OKTA'da Quickvue modülü uygulanarak yapılır. Cihaz otomatik olarak ILM ve RPE tabakası arasındaki mesafeyi ölçer.

Optik disk 4,5x4,5 mm lik ölçüm ile çekilmiştir. Cihaz otomatik olarak optik disk içindeki ve etrafındaki ortalama damar dansitelerini hesaplar. OKTA ile radyal peripapiller kapiller vasküler dansitenin (RPKVD) ölçümü ve optik disk etrafındaki 3,45 mm çaplı dairedeki peripapiller retina sinir lifi (PPRSLT) tabakası da değerlendirilmiştir.



Resim 3.5. Retina sinir lifi tabakası ölçümleri

3.2. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Göz hastalıkları polikliniğine kontrol amaçlı başvuran ve covid polikliniklerinden yönlendirilen 159 covid enfeksiyonu geçiren erişkin hastanın 157 sağ gözü, 169 sağlıklı erişkin gönüllünün 168 sağ gözü ve 40 covid enfeksiyonu geçiren çocuk (6-18) hastanın 40 sağ gözü, 44 çocuk (6-18 yaş) sağlıklı gönüllünün 44 sağ gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olan tüm gruplara göz muayenesi yapıldı ve OKTA çekildi. İki grubun OKTA bulguları değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan hastaların OKTA çekimleri sırasında subretinal sıvı ve retinopati bulguları olduğundan 2 erişkin hasta çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubunun tamamını Covid PCR testi pozitif olan hastalar oluşturmaktaydı.

4.1. Erişkin Yaş Grubundaki Hastaların (18-60 yaş) Bulgularının Karşılaştırılması

4.1.1. Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

ECGG'nin yaş ortalaması $36,39 \pm 9,1$ ESKG 'nun yaş ortalaması $36,23 \pm 9,28$ idi. Gruplar arasındaki yaş dağılımları homojendi.

Ortalama SMK ECGG'de $249,31 \pm 19,69$, ESKG'da $251,67 \pm 18,08$ olarak ölçüldü. Bu ölçüme göre gruplar arasında SMK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,651$).

Faz alanı ECGG'de $0,28 \pm 0,12$, ESKG'de $0,26 \pm 0,09$ olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,344$).

RDKKAA ECGG'de $0,47 \pm 0,28$, ESKG'de $0,45 \pm 0,23$ olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,863$).

KKAA ECGG'de $2,09 \pm 0,16$, ESKG'de $2,12 \pm 0,12$ olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,077$).

Tablo 4.1. Erişkin Grup Maküler Kalınlık ve Akım Alanı Ölçümleri

	ECGG n=157	ESKG n=168	p
SMK μm	$249,31 \pm 19,69$	$251,67 \pm 18,08$	0,651
FAZ alanı (mm^2)	$0,28 \pm 0,12$	$0,26 \pm 0,09$	0,344
RDKKAA (mm^2)	$0,47 \pm 0,28$	$0,45 \pm 0,23$	0,863
KKAA (mm^2)	$2,09 \pm 0,16$	$2,12 \pm 0,12$	0,077

SMK: Santral maküler kalınlık, FAZ alanı: Foveal avasküler zon alanı, RDKKAA: Retinal derin kapiller kan akım alanı, KKAA: Koryokapillaris kan akım alanı

Tablo 4.2'de maküler OKTA ölçeklerinden YKP ve DKP VD oranları görülmektedir (SFD: Süperfisyal foveal dansite, SPD: Süperfisyal Parafoveal Dansite, STD: Süperfisyal temporal dansite, SSD: Süperfisyal süperior dansite, SND: Süperfisyal nazal dansite, SID: süperfisyal inferior dansite, DFD: Derin foveal dansite, DPD: Derin Parafoveal Dansite, DTD: Derin temporal dansite, DSD: Derin süperior dansite, DND: Derin nazal dansite, DID: Derin inferior dansite). YKP ve DKP fovea, parafovea şeklinde görülmektedir. Parafoveal ölçümler temporal, süperior, nazal ve inferior kadrantlar olmak üzere incelenmiştir. YKP ve DKP vasküler dansite ölçümlerine bakıldığında

tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Erişkin Grup Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

	ECGG n=157	ESKG n=168	p
SFD (%)	19,01±6,35	19,71±5,04	0,363
SPD (%)	50,85±3,9	51,21±2,84	0,619
STD (%)	49,15±3,71	49,71±3,08	0,134
SSD (%)	52,14±4,26	52,23±3,33	0,852
SND (%)	49,98±4,46	50,48±3,02	0,549
SID (%)	52,09±4,28	52,58±3,23	0,647
DFD (%)	34,7±7,49	36,09±6,28	0,278
DPD (%)	54,81±3,72	54,97±2,79	0,927
DTD (%)	54,73±3,85	55,04±3,15	0,579
DSD (%)	55,13±3,98	54,9±3,13	0,310
DND (%)	55,07±3,93	55,31±2,57	0,874
DID (%)	54,44±4,22	54,52±3,47	0,895

SFD: Süperfisyal foveal dansite, SPD: Süperfisyal parafoveal dansite, STD: Süperfisyal temporal dansite, SSD: Süperfisyal süperior dansite, SND: Süperfisyal nazal dansite, SID: süperfisyal inferior dansite, DFD: Derin foveal dansite, DPD: Derin parafoveal dansite, DTD: Derin temporal dansite, DSD: Derin süperior dansite, DND: Derin nazal dansite, DID: Derin inferior dansite

4.1.2. Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

Optik disk OKTA ölçüm parametrelerinden olan PPRSLT ort. değerlerinin ortalaması ECGG'de $113,7 \pm 11,79$, ESKG'de $112,31 \pm 10,95$ ölçüldü. Bu iki ölçüm arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,536$).

PPRSLT süperior değerlerinin ortalaması ECGG'de $113,49 \pm 12,69$, ESKG'de $112,31 \pm 10,63$ ölçülmüştür. Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,737$).

PPRSLT inferior değerlerinin ortalaması ECGG'de $113,99 \pm 12,65$, ESKG'de $112,77 \pm 13,13$ ölçülmüştür. Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,290$).

RPKVD değerleri ortalama ,süperior, inferior ve disk içi damar dansiteleri ölçüldü. Bu yapılan ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.3. Erişkin Grup Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

	ECGG n=157	ESKG n=168	P
PPRSLT ort (µm)	113,7±11,79	112,31±10,63	0,536
PPRSLT süp (µm)	113,49±12,69	112,31±10,63	0,737
PPRSLT inf (µm)	113,99±12,65	112,77±13,13	0,290
RPKVD ort (%)	52,08±2,67	51,97±2,64	0,702
RPKVD süp (%)	52,07±2,84	51,82±2,95	0,430
RPKVD inf (%)	52,02±2,77	52,08±2,72	0,897
RPKVD disk içi (%)	50,85±4,66	50,47±5,02	0,610

PPRSLT ort.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası ortalama, PPRSLT süp.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası süperior, PPRSLT inf.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası inferior, RPKVD ort.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi ortalama, RPKVD süp.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi süperior, RPKVD inf.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi inferior, RPKVD disk içi: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi disk içi

4.2. Çocuk Yaş Grubundaki Hastaların (6-18 yaş) Bulgularının Karşılaştırılması

4.2.1. Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

ÇCGG'nin yaş ortalaması 10,40±3,02 ÇSKG 'nun yaş ortalaması 11,75±3,86 idi. Gruplar arasındaki yaş dağılımları homojendi.

Ortalama SMK ÇCGG'de $238,4 \pm 15,55$, ÇSKG'da $241,88 \pm 18,92$ olarak ölçüldü. Bu ölçüme göre gruplar arasında SMK değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,515$).

Faz alanı ÇCGG'de $0,28 \pm 0,12$, ÇSKG'de $0,28 \pm 0,12$ olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,602$).

RDKKAA ÇCGG'de $0,8 \pm 0,4$, ÇSKG'de $0,5 \pm 0,26$ olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p=0,001$).

KKAA ÇCGG'de $2,25 \pm 0,14$, ÇSKG'de $2,24 \pm 0,1$ olarak ölçüldü ve fark istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,349$).

Tablo 4.4. Çocuk Grup Maküler Kalınlık ve Akım Alanı Ölçümleri

	ÇCGG n=40	ÇSKG n=44	p
SMK μm	$238,4 \pm 15,55$	$241,88 \pm 18,92$	0,515
FAZ alanı (mm^2)	$0,28 \pm 0,12$	$0,28 \pm 0,12$	0,602
RDKKAA (mm^2)	$0,8 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,26$	0,001*
KKAA (mm^2)	$2,25 \pm 0,14$	$2,24 \pm 0,1$	0,349

SMK: Santral maküler kalınlık, FAZ alanı: Foveal avasküler zon alanı, RDKKAA: Retinal derin kapiller kan akım alanı, KKAA: Koryokapillaris kan akım alanı

* $p < 0,05$ anlamlı

Tablo 4.5. Çocuk Grup Maküler OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

	ÇCGG n=40	ÇSKG n=44	P
SFD (%)	19,13±5,59	19,69±6,78	0,775
SPD (%)	50,86±3,34	51,33±2,28	0,861
STD (%)	49,69±3,29	49,72±2,42	0,638
SSD (%)	51,87±4,28	52,41±2,31	0,521
SND (%)	50,14±3,72	50,3±2,63	0,934
SID (%)	51,7±3,63	52,8±2,96	0,172
DFD (%)	35,75±7,87	35,1±8,65	0,481
DPD (%)	55,22±4,24	57,04±3,39	0,022*
DTD (%)	55,47±3,97	56,72±3,71	0,096
DSD (%)	55,69±4,98	57,55±3,16	0,066
DND (%)	55,44±3,93	57,15±3,22	0,034*
DID (%)	54,53±5,41	56,72±4,38	0,029*

SFD: Süperfisyal foveal dansite, SPD: Süperfisyal parafoveal dansite, STD: Süperfisyal temporal dansite, SSD: Süperfisyal süperior dansite, SND: Süperfisyal nazal dansite, SID: süperfisyal inferior dansite, DFD: Derin foveal dansite, DPD: Derin parafoveal dansite, DTD: Derin temporal dansite, DSD: Derin süperior dansite, DND: Derin nazal dansite, DID: Derin inferior dansite

*p<0,05 anlamlı

Tablo 4.5’de maküler OKTA ölçeklerinden YKP ve DKP VD oranları görülmektedir (SFD: Süperfisyal foveal dansite, SPD: Süperfisyal Parafoveal Dansite, STD: Süperfisyal temporal dansite, SSD: Süperfisyal süperior dansite, SND: Süperfisyal nazal dansite, SID: süperfisyal inferior dansite, DFD: Derin foveal dansite, DPD: Derin Parafoveal Dansite, DTD: Derin temporal dansite, DSD: Derin süperior dansite, DND: Derin nazal dansite, DID: Derin inferior dansite).YKP ve DKP fovea, parafovea şeklinde görülmektedir. Parafoveal ölçümler temporal, süperior, nasal ve inferior kadrantlar olmak üzere incelenmiştir. YKP ve DKP vasküler dansite ölçümlerine bakıldığında ölçülen DPD, DND, DID ÇCGG’de ÇSKG’ye göre anlamlı derecede düşük idi (sırasıyla $p=0,022$, $p=0,034$, $p=0,029$). Diğer ölçülen tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.2.2. Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

Optik disk OKTA ölçüm parametrelerinden olan PPRSLT ort. değerlerinin ortalaması ÇCGG’de $111,69 \pm 16,82$, ÇSKG’de $110,15 \pm 10,29$ ölçüldü. Bu iki ölçüm arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,691$).

PPRSLT süperior değerlerinin ortalaması ÇCGG’de $113,46 \pm 17,18$, ÇSKG’de $110,88 \pm 10,28$ ölçülmüştür. Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı saptanmadı ($p=0,609$)

PPRSLT inferior değerlerinin ortalaması ÇCGG’de $109,63 \pm 17,44$, ÇSKG’de $109,46 \pm 11,06$ ölçülmüştür. Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,857$)

Tablo 4.6’da RPKVD değerleri ortalama ,süperior ve inferior damar dansiteleri ölçülmüştür. Bu yapılan ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadı.

RPKVD disk içi ölçümleri ÇCGG'de $53,81 \pm 4,75$ ÇSKG'de $52,09 \pm 3,17$ olarak ölçülmüş olup bu iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p=0,025$).

Tablo 4.6. Çocuk Grup Optik Disk OKTA Bulgularının Karşılaştırılması

	ÇCGG n=40	ÇSKG n=44	p
PPRSLT ort (μm)	111,69 $\pm$ 16,82	110,15 $\pm$ 10,29	0,691
PPRSLT süp (μm)	113,46 $\pm$ 17,18	110,88 $\pm$ 10,28	0,609
PPRSLT inf (μm)	109,63 $\pm$ 17,44	109,46 $\pm$ 11,06	0,857
RPKVD ort (%)	50,65 $\pm$ 3,01	50,03 $\pm$ 2,46	0,175
RPKVD süp (%)	50,63 $\pm$ 3	50,12 $\pm$ 2,61	0,222
RPKVD inf (%)	50,67 $\pm$ 3,45	50,03 $\pm$ 2,6	0,200
RPKVD disk içi (%)	53,81 $\pm$ 4,75	52,09 $\pm$ 3,17	0,025*

PPRSLT ort.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası ortalama, PPRSLT süp.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası süperior, PPRSLT inf.: Peripapiller retinal sinir lifi tabakası inferior, RPKVD ort.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi ortalama, RPKVD süp.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi süperior, RPKVD inf.: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi inferior, RPKVD disk içi: Radyal peripapiller kapiller damar dansitesi disk içi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda pandemiye neden olan ve vücuttaki bir çok organ sistemini etkileyen coronavirüs (COVID 19) enfeksiyonunun retinada oluşturabileceği mikrovasküler değişiklikleri OKTA kullanılarak değerlendirmeyi ve coronavirüs (COVID 19) enfeksiyonu geçirmemiş sağlıklı gönüllülerin bulgularıyla karşılaştırmayı amaçladık.

COVID-19 enfeksiyonu başlıca solunum sistemi olmak üzere görme sistemi de dahil vücudtaki tüm sistemleri etkiler ve mikrovasküler değişikliklere neden olur. SARS-CoV-2 vasküler endotelyuma zarar vererek birden fazla organda geri dönüşü olmayan iskemik hasara neden olur ve tüm iç organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açan bu mikrodolaşım bozukluğunun, yüksek mortalite ve morbidite oranının nihai nedeni olduğu düşünülür (58). Ağır geçen SARS-CoV-2 enfeksiyon vakalarındaki makrovasküler ve mikrovasküler trombotik süreçler, ciddi komplikasyonlara neden olabilir (59, 60). COVID 19'daki koagülopatinin patogenezi, mikroanjiyopati ve lokal trombüs oluşumuna yol açabilen kompleman aracılı endotel hasarı ile birlikte doğrudan viral enfeksiyon ve endotel hücrelerinin hasarı oluşturur (61, 62). Kompleman aktivasyonu, hipoksi, trombositler ve tiroksin kinazlar gibi çeşitli elementler SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında endotel fonksiyonunun bozulmasına neden olur (63). Akut viral enfeksiyonların, önemli bir sistemik inflamatuvar yanıt ve arteriyel plak seviyesinde lokalize vasküler inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (64). Genel bir inflamatuvar durum ve oluşan endotel disfonksiyonu, COVID 19 hastalarında tanımlanan pıhtılaşma bozukluğuna katkıda bulunabilir ve venlerde, arterlerde tıkanmalara yol açabilir (65). Bu

durum sebebiyle COVID-19'un atipik trombozlar (böbrek damarları, uterus damarları ve mezenterik damarlar) ve miyokardiyal damarlarda mikrotrombotik durumlar gibi nadir klinik olaylara neden olduğu gösterilmiştir.

COVID-19 hastalarında oküler belirtilerin prevalansı %2 ile %32 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir (66-69). SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalar, göz kızarıklığı, oküler tahriş, göz ağrısı, yabancı cisim hissi, mukoid akıntı, göz kapağı şişmesi, göz yaşı kanal tıkanıklığı ve kemoz dahil olmak üzere akut konjonktivit semptomları ile başvurabilirler. Bu semptomlar, hastalığın ilk belirtisi olarak nadiren ortaya çıkabilmelerine rağmen, ciddi sistemik COVID-19 semptomları olan hastalarda daha sık meydana geldiği görülmüştür (70). Nazofaringeal PCR (polimeraz zincir reaksiyonu)'de doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan beş hastada COVID-19'un tek belirtisinin remisyon göstermeyen konjonktivit olduğu izlenmiş; bu hastalarda hastalıklarının seyri boyunca ateş, genel halsizlik veya solunum semptomları oluşmadığı görülmüş (71). Otaif et al. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk başvuru semptomu olarak tek taraflı episkleriti olan 29 yaşında bir erkek hastayı tanımladılar ve Mangana ve ark. 31 yaşında bir kadında nodüler episklerit izlendiği görülmü (72, 73). COVID 19 ile ilişkili çok sistemli inflamatuvar hastalıkla ilişkili olarak akut ön üveit vakası da bildirilmiştir (74, 75)

COVID 19 enfeksiyonun retinal değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Optik koherens tomografi (OKT) ile sistemik hastalık başlangıcından sonra incelenen 12 erişkin hastada iç pleksiform ve ganglion hücre katmanları düzeyinde subklinik hiperreflektif lezyonlar izlenmiştir. İncelenen hastaların 4'ünün dilate fundus muayenelerinde pamuk lekesi ve mikro kanamalar saptanmıştır (76). Invernizzi ve arkadaşları, fundus fotoğrafçılığı ile yapılan taramada, 54 COVID-19 hastasında retina kanamaları (%9,25), pamuk lekeleri (%7,4), genişlemiş damarlar (%27,7) ve kıvrımlı damarlar (%12,9) saptadılar (77). Bu yazarlar ayrıca retina ven çapının doğrudan hastalık şiddeti ile korele olduğunu bulmuşlardır, bu da bunun COVID 19'da inflamatuvar yanıtı ve/veya endotelial hasarı izlemek için non-invaziv bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Lecler ve arkadaşları

COVID 19 enfeksiyonu geçiren 9 hastaya FLAIR ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme yaptılar ve maküler bölgede bir veya birkaç hiperintens nodülden oluşan anormal bulgular saptadılar (78). Bu lezyonların ya retinanın direkt inflamatuvar infiltrasyonu ya da viral enfeksiyondan kaynaklanan mikroanjiyopatik hastalık olduğu düşünülmüştür. Hayvan modeli çalışmalarında ise retinal vaskülit , retinal dejenerasyon ve kan-retina bariyerinin bütünlüğünün bozulması gibi durumlar izlenmiştir (79-81).

Viral enfeksiyonlar da çeşitli retinal değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerden bazıları; posterior üveit, retinal hemoraji, retinal nekroz, vitreus içi hemoraji, retina dekolmanı, arter-ven tıkanıklıkları, nöroretinit, koroidit, maküler ödem, retinal vaskülit, optik nevritdir (82).

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların retinal bulguları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır ancak OKTA ile ilgili yapılan çok fazla çalışma yoktur. OKTA non invaziv olarak görüntüleme sağlayan, , retinal akım alanı ve damar yoğunluğu ölçümleri ile o bölgedeki gerçek kan akımını gösterip maküla ve optik diski besleyen damarlar hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir (83).

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların SMK ölçümlerinin etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır (84). Yapılan başka bir çalışma da ise SMK ölçümleri arasında fark izlenmemiştir (85). Bizim çalışmamızda erişkin ve çocuk yaş grubundaki hastalarda SMK ölçümleri COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda daha düşük izlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Abrishami ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda en az 2 hafta sonra uygulanan OKTA sonucu ortalama YKP damar dansiteleri (YFD, YFD, YTD, YSD, YND, YİD) ve DKP damar dansiteleri (DFD, DPD, DTD, DSD, DND, DİD) COVID-19 geçirmiş hastalarda azaldığı gözlenmiştir (86). Bizim çalışmamızda erişkin grup karşılaştırılmasında YKP ve DKP damar dansiteleri COVID 19 geçiren grupta diğer gruba göre azaldığı gözlenmiş olup ancak istatistiksel olarak farklılık

saptanmamıştır. Çocuk yaş grubunda ise yapılan damar dansite ölçümleri sonrası YKP damar dansite ölçümlerinde çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. DKP damar dansite ölçümlerinden DPD, DND ve DID ölçümlerinden çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların maküler damar dansitelerinin özellikle derin pleksus dansitesinin kontrol grubuna göre azalmış ölçülmesinin birkaç nedeni olduğu düşünülmüştür. Retinal perfüzyonun sabit tutulması amaçlanır, bu nedenle SARS-COV-2 enfeksiyonun neden olduğu trombotik olayların neden olduğu damar lümenindeki obstrüktif bir olayın sonucu olarak lokal düzeyde foveal akış bozukluğu meydana gelebilir. SARS-COV-2 enfeksiyonun proinflatuar endotel disfonksiyonuna sebep olması nedeniyle endotel hücrelerinin artan apoptoz ve piroptozunun bir sonucu olarak da vasküler dansite azalma meydana gelebilir (87). Derin pleksusun büyük arteriollere olan mesafesi ve retinanın yüksek metabolik aktivitesine yakınlığı nedeniyle yüzeysel pleksustan daha çok etkilendiği düşünülmüştür.

Retina ve koroid vücutta birim alan başına en yüksek vaskülarizasyona sahip dokular arasındadır. Bu sebeple inflamasyon ve iskemiye neden olacak sistemik hastalıkların patofizyolojik süreçlerinin etkileri bu iki dokuda lokal olarak izlenebilir. COVID 19, yaygın mikrovasküler değişiklikler ile ilişkilidir; bu nedenle retinal ve koryokapiller kan akışının bozulmasına neden olma potansiyeli vardır (88).

Abrishami ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda FAZ alanı COVID 19 enfeksiyonu geçiren grupta daha büyük bulunmuş, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış. Bizim çalışmamızda erişkin yaş grubunda FAZ alanı COVID 19 enfeksiyonu geçiren hastalarda sağlıklı hastalara göre daha büyük bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çocuk yaş grubunda ise COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş grup ile kontrol grubu arasında FAZ alanı ortalama değerleri eşit bulunmuştur. Kollateral kan damarlarına sahip diğer dokuların aksine, retinal pleksi anastomoz bağlantıları olmayan uç arterlerden oluşur (89). FAZ alanını sınırlayan sınır bu terminal damarlarından

oluştduğundan iskemik değişikliklere özellikle daha duyarlı bir alan meydana gelir (90). FAZ alanı genişlemesi, diyabetik retinopati ve retinal vasküler tıkanıklıklar gibi çeşitli farklı retinal vasküler hastalıklarda kılcıl damar kaybı ile meydana gelebileceği düşünülmüştür (91, 92). COVID 19 enfeksiyonunun neden olduğu retinal maküler mikrovasküler değişiklikler de FAZ alanında artış meydana getirmiş olabilir.

OKTA'nın kullanıldığı bazı çalışmalarda hiperoksiye yanıt olarak koryokapiller akım alanında bir azalma saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda erişkin grup hastaların KKA değerleri sağlıklı grupta COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastalara göre daha büyük ölçülmüştür. Çocuk grubunda ise COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş grupta sağlıklı gruna göre daha büyük ölçülmüştür. Bu iki gruptaki ölçümlerdeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

RDKKA ölçümü ise erişkin grupta COVID 19 enfeksiyonu geçiren hastalarda sağlıklı gruba göre büyük ölçülmüştür. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çocuk yaş grubunda ise COVID 19 enfeksiyonu geçiren hastalarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Vazodilatör etkisi bulunan hiperkapnide koroid perfüzyonunu etkileyebilir (94). Bizim çalışmamızdaki koroid kan akımı alanı artışı hipoksiye bağlı vazodilatasyon nedeniyle olabilir. Bununla birlikte koroidin kendine özgü otoregülasyonu yoktur ve sistemik inflamasyon faktörleri koroid kan akışının artmasına neden olabilir ve sistemik değişikliklere daha duyarlı olabilir (95).

Literatürde COVID 19 enfeksiyonu geçiren hastalarda RSLT kalınlığının ölçüldüğü az sayıda çalışma vardır. Burgos-Blasco ve ark. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda yaptığı çalışmada peripapiller RSLT kalınlığının arttığı tanımlanmıştır (96). Yapılan başka bir çalışmada da COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda peripapiller RSLT kalınlığının arttığını tanımlamıştır (4). Bizim çalışmamızda ortalama RSLT kalınlık ölçümünün ECGG'da ESKG'a göre daha fazla bulundu. Ama ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. RSLT kalınlığı ölçümü ÇCGG 'da ÇSGK

ölçümlerine göre daha fazla saptandı. Ancak bu ölçümler arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Radyal peripapiller kapiller (RPK) plexsus retinal arteriollerin dalıdır ve optik diskten temporal arkadlara doğru sinir lifi aksonları ile beraber paralel seyreder (97). RPK plexsusun retina gangliyon hücrelerinin ve aksonlarının homeostazisi ve fonksiyonu için çok önemli olduğu düşünülür. Örneğin glokom hastalarında RPK plexsus yoğunluğu RSLT kalınlığı ve görme alanı indeksi ile yüksek oranda ilişkilidir (98). RPK plexsus yoğunluğundaki azalmanın glokomun erken bir bulgusu olduğu gösterilmiştir (99, 100). Arteritik olmayan iskemik optik nöropatide görme keskinliği ve görme alanı kaybı ile RPK plexsus yoğunluğunun azalmasının ilişkili olduğu saptanmıştır (101).

RPK plexsus RSLT'ye kan akımı sağlamada önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalar RPK plexsus yoğunluğu ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (102). Bu bulguların doğrultusunda RPK plexsus yoğunluğu ölçümü RSLT hemostazı ile ilgili bilgiler verir. Bizim çalışmamızda Radyal peripapiller kapiller vasküler dansite (RPKVD) değerlerine bakıldığında ECGG'de ESKG'ye kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. RPKVD değerlerine bakıldığında ÇCGG'de de ÇSKG'ye kıyasla daha fazla olduğu saptanmış olup bu fark RPKVD disk içi değeri ($p=0,025$) hariç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş erişkin yaş grubu ile sağlıklı kontrol grubunun OKTA değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak çocuk yaş grubundaki hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasındaki bazı OKTA değerlerinde anlamlı fark izlenmiştir. Çalışmamıza katılan erişkin COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastalar semptomatik tedaviye ek olarak favipravir ve ya retinal dokuda çeşitli değişikliklere neden olduğu bilinen hidroksiklorokin (plaquenil) gibi ilaçlar kullanmıştır. Çocuk yaş grubunda COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastalar ise semptomatik tedavi almışlardır. Bu farklılık erişkin hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların etkisi

ile meydana gelmiş olabileceği düşünülebilir. Covid enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların retinaya olan etkileri de araştırılabilir.

COVID 19 enfeksiyonu neden olduğu endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve tromboz nedeniyle hastalarda vasküler değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler vücuttaki tüm vasküler sistemi etkileyebileceği gibi retinal ve koroidal vasküler yapıları da etkileyebilir. COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların yapılan biyomikroskopi muayenesinde mikrovasküler değişiklikler farkedilmeyebilir. OKTA retinal kapiller plexusların üç boyutlu görüntülerini sunar, FAZ alanını , kan akım alanları ve vasküler dansiteleri ölçerek mikrovasküler değişiklikler hakkında bize bilgi verir. OKTA, retinal ve koroidal dolaşımı incelemek için kullanılan FFA ve indosiyanin yeşili anjiyografisi gibi zorunlu olarak boyar maddenin kullanılması gereken ölçüm yöntemlerinden boyar maddeye ihtiyaç duymaması nedeniyle ayrılır ve avantaj sağlar. Ayrıca çekim süresi açısından FFA ve indosiyanin yeşili anjiyografisi ile kıyaslandığında da saniyeler içinde yapılan çekimlerle FFA ve indosiyanin yeşili anjiyografisinden üstündür. Bu özellikleri göz önüne alındığında hasta konforu açısından OKTA , FFA ve indosiyanin yeşili anjiyografisinden daha avantajlıdır. OKTA'nın tekrarlanması da oldukça kolaydır. COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların retinal mikrovasküler değişikliklerini saptamak, COVID 19 enfeksiyonun retinaya olan etkilerini kısa ve uzun dönem olmak üzere değerlendirmek için rahatlıkla kullanılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Erişkin covid enfeksiyonu geçiren hastalar ile erişkin sağlıklı kontrol grubu arasından yapılan OKTA ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çocuk yaş grubunda yapılan OKTA ölçümlerinden RDPKAA çocuk covid enfeksiyonu geçiren grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti. DND, DID, DPD ölçümleri ise çocuk covid geçiren grupta sağlıklı gönüllü grubuna göre düşüktü. RPKVD ölçümleri ise enfeksiyon geçiren grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti. RPKVD disk içi ölçümleri iki grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Erişkin ve çocuk yaş grubundaki karşılaştırmada erişkin gruptaki ölçümlerde anlamlı fark saptanmayıp çocuk yaş grubundaki ölçümlerde anlamlı fark saptanmıştır. Bu farklılığa erişkin yaş grubunun çocuk yaş grubunda kullanılan ilaçlara ek olarak favipravir, hidroksiklorokin gibi ilaçlar kullanmalarının neden olduğu düşünülebilir. Bunun için kullanılan ilaçlarla ilgili çalışmalar yapıp ilaçların retinaya olan etkileri araştırılabilir.

COVID 19 enfeksiyonu vücudumuzda tüm vasküler yapıları etkiler. Gözün vasküler sistemide buna dahildir. COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların yapılan biyomikroskopi muayenesinde mikrovasküler değişiklikler farkedilmeyebilir. OKTA retinal kapiller pleksusların üç boyutlu görüntülerini sunar, FAZ alanını , kan akım alanları ve vasküler dansiteleri ölçerek mikrovasküler değişiklikler hakkında bize bilgi verir. Bu özellikleri nedeniyle COVID 19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların retinal mikrovasküler değişikliklerini incelemek, enfeksiyonun retinaya olan kısa ve uzun dönemdeki etkilerini değerlendirmek için rahatlıkla kullanılabilir.

Pandemiye neden olan bu viral enfeksiyonunun gözün retinal tabakasına olan etkilerini OKTA gibi retinal damar pleksuslarını gösteren ve net sayısal veriler sunan bir yöntemle değerlendirmek ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırmak hastalığın tanı, takip ve tedavisi üzerine yararlı bilgiler sağlayabilir. Bu nedenle bu konu ile ilgili daha fazla örneklemlerle daha fazla çalışma yapılmasında fayda vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;30(3):313-24.
2. Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM, Mukhopadhyay S, Sharma S, Barton LM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19)–anatomic pathology perspective on current knowledge. 2020;15(1):1-17.
3. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. 2020;126(10):1456-74.
4. González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, Casablanca-Piñera A, Boquera-Ventosa C, Landecho MF, et al. Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. 2021;9(3):247.
5. Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BCJS. Ophthalmic manifestations of coronavirus (COVID-19). 2021.
6. Sontakke Y. Textbook of Human Embryology.
7. Aydın P, Akova YA. Temel göz hastalıkları: Güneş; 2001.
8. Özdemir H SA, Karaçorlu M. Makula Hastalıklarında Optik Kohorens Tomografi. 2015:7-11.
9. Christensen UC, Krøyer K, Sander B, Larsen M, Henning V, Villumsen J, et al. Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. 2009;93(8):1005-15.

10. ÖF R. Göz Anatomisi. Dünya Tıp Kitabevi. 2016.

11. TRIPATHI RC, TRIPATHI BJ. Anatomy of the human eye, orbit, and adnexa. The eye: Elsevier; 1984. p. 1-268.

12. Kanski JJ, Bowling B. Kanski's clinical ophthalmology e-book: a systematic approach: Elsevier Health Sciences; 2015.

13. Wen X, Hu X, Miao L, Ge X, Deng Y, Bible PW, et al. Epigenetics, microbiota, and intraocular inflammation: New paradigms of immune regulation in the eye. 2018;64:84-95.

14. Hayreh S. Physiological anatomy of the retinal vasculature. 2010.

15. Schneider M, Molnar A, Angeli O, Szabo D, Bernath F, Hajdu D, et al. Prevalence of Cilioretinal Arteries: A systematic review and a prospective cross-sectional observational study. 2020.

16. Hogan MJ, Feeney LJJour. The ultrastructure of the retinal blood vessels: I. The large vessels. 1963;9(1-2):10-28.

17. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson EJPir, research e. Regulation of retinal blood flow in health and disease. 2008;27(3):284-330.

18. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JSJR. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. 2012;32(3):563.

19. Hogan MJJAa, textbook. Histology of the human eye. 1971.

20. Milam AH, Smith JE, Sinoy KJDsOoC. John, Anatomy and Cell Biology of the Human Retina. 2006.

21. Snead MP, Yates JRJJomg. Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. 1999;36(5):353-9.
22. Salazar JJ, Ramírez AI, De Hoz R, Salobrar-Garcia E, Rojas P, Fernández-Albarral JA, et al. Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function. Optic Nerve: IntechOpen; 2018.
23. Salmon J. Kanski's Clinical Ophthalmology E-Book: A Systematic Approach: Elsevier Health Sciences; 2019.
24. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. 1991;254(5035):1178-81.
25. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. 1994;112(12):1584-9.
26. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG, Duker JS. Optical coherence tomography of ocular diseases: Slack New Jersey; 2004.
27. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JSJlfor, vitreous. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). 2015;1(1):5.
28. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang DJTjoo. Optical coherence tomography angiography: technical principles and clinical applications in ophthalmology. 2017;7(3):115.
29. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJJJJo. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. 2015;133(1):45-50.
30. Coscas F, Sellam A, Bernard AG, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexus Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. 2016;57(12):5462.
31. Talisa E, de Carlo M, Bauman CJRS. Will OCT angiography replace FA? 2016.

32. Schaal KB, Munk MR, Wyssmueller I, Berger LE, Zinkernagel MS, Wolf SJR. Vascular abnormalities in diabetic retinopathy assessed with swept-source optical coherence tomography angiography widefield imaging. 2019;39(1):79-87.
33. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli RJS. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2021.
34. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. 2020;17(6):613-20.
35. Burkard C, Verheije MH, Wicht O, van Kasteren SI, van Kuppeveld FJ, Haagmans BL, et al. Coronavirus cell entry occurs through the endo-/lysosomal pathway in a proteolysis-dependent manner. 2014;10(11):e1004502.
36. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. 2020;582(7813):557-60.
37. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ, et al. Association of cardiovascular disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity: a meta-analysis. 2020:100617.
38. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. 2020.
39. Khashkhusha TR, Chan JSK, Harky AJJocs. ACE inhibitors and COVID-19: We don't know yet. 2020.
40. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie XJNRC. COVID-19 and the cardiovascular system. 2020;17(5):259-60.
41. Debuc B, Smadja DMJScr, reports. Is COVID-19 a new hematologic disease? 2021;17(1):4-8.

42. Becker RCJJot, thrombolysis. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. 2020;50:54-67.
43. Li YC, Bai WZ, Hashikawa TJJomv. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. 2020;92(6):552-5.
44. Wong SH, Lui RN, Sung JJJJog, hepatology. Covid-19 and the digestive system. 2020;35(5):744-8.
45. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha VJKI. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. 2020;97(5):824-8.
46. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac DJJfdo. Ocular manifestation as first sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19): interest of telemedicine during the pandemic context. 2020;43(5):389-91.
47. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. 2020;104(6):748-51.
48. Seah I, Agrawal RJOi, inflammation. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. 2020;28(3):391-5.
49. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. 2020;395(10234):1417-8.
50. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss H-P, Berneking L, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. 2020;28(5):721-5.
51. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. 2020;172(9):577-82.

52. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. 2020;25(3):2000045.
53. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. 2020;323(18):1843-4.
54. Chatterjee P, Nagi N, Agarwal A, Das B, Banerjee S, Sarkar S, et al. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. 2020;151(2-3):147.
55. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;2(8):123-4.
56. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020;295(1):202-7.
57. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. 2020.
58. Giannis D, Ziogas IA, Gianni PJJoCV. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. 2020;127:104362.
59. Jung F, Krieger V, Hufert F, Küpper J-HJCh, microcirculation. How we should respond to the Coronavirus SARS-CoV-2 outbreak: A German perspective. 2020;74(4):363-72.
60. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. 2020;297(1):E216-E22.
61. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. 2020;383(2):120-8.

62. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet J-M, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;3(5):e2010478-e.
63. Marchetti MJAoh. COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. 2020:1-7.
64. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SWJTHIJ. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? 2004;31(1):4.
65. Jung F, Krüger-Genge A, Franke R-P, Hufert F, Küpper J-HJCh, microcirculation. COVID-19 and the endothelium. 2020;75(1):7-11.
66. Jevnikar K, Jaki Mekjavic P, Vidovic Valentincic N, Petrovski G, Globocnik Petrovic MJOI, Inflammation. An Update on COVID-19 Related Ophthalmic Manifestations. 2021:1-6.
67. Soltani S, Tabibzadeh A, Zakeri A, Zakeri AM, Latifi T, Shabani M, et al. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. 2021.
68. Domínguez-Varela IA, Rodríguez-Gutiérrez LA, Morales-Mancillas NR, Barrera-Sánchez M, Macías-Rodríguez Y, Valdez-García JEJID. COVID-19 and the eye: a review. 2021;53(6):399-403.
69. Kumar KK, Sampritha U, Prakash AA, Adappa K, Chandraprabha S, Neeraja T, et al. Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum. 2021;69(3):691.
70. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. 2020;138(5):575-8.
71. Scalinci SZ, Battagliola ETJI. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. 2020;20:e00774.

72. Otaif W, Al Somali AI, Al Habash AJAJoOCR. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. 2020;20:100917.
73. Mangana CM, Kargacin AB, Barraquer RIJAO. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. 2020.
74. Mazzotta C, Giancipoli EJIMCRJ. Anterior acute uveitis report in a SARS-CoV-2 patient managed with adjunctive topical antiseptic prophylaxis preventing 2019-nCoV spread through the ocular surface route. 2020;13:513.
75. Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosh K, Hanhart JJJomv. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. 2020.
76. Marinho PM, Marcos AA, Romano AC, Nascimento H, Belfort RJTL. Retinal findings in patients with COVID-19. 2020;395(10237):1610.
77. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. 2020;27:100550.
78. Lecler A, Cotton F, Lersy F, Kremer S, Héran F, Radiology SsCSGJ. Ocular MRI findings in patients with severe COVID-19: a retrospective multicenter observational study. 2021;299(2):E226-E9.
79. Chin MS, Hooper LC, Hooks JJ, Detrick BJJon. Identification of α -fodrin as an autoantigen in experimental coronavirus retinopathy (ECOR). 2014;272(1-2):42-50.
80. Wang Y, Detrick B, Yu Z-X, Zhang J, Chesky L, Hooks JJJlo, et al. The role of apoptosis within the retina of coronavirus-infected mice. 2000;41(10):3011-8.
81. Viores SA, Wang Y, Viores MA, Derevjani NL, Shi A, Klein DA, et al. Blood–retinal barrier breakdown in experimental coronavirus retinopathy:

association with viral antigen, inflammation, and VEGF in sensitive and resistant strains. 2001;119(2):175-82.

82. Lee JH, Agarwal A, Mahendradas P, Lee CS, Gupta V, Pavesio CE, et al. Viral posterior uveitis. 2017;62(4):404-45.

83. Lim CW, Cheng J, Tay ELT, Teo HY, Wong EPY, Yong VKY, et al. Optical coherence tomography angiography of the macula and optic nerve head: microvascular density and test-retest repeatability in normal subjects. 2018;18(1):1-10.

84. Oren B, Aksoy Aydemir G, Aydemir E, Atesoglu HI, Goker YS, Kızıltoprak H, et al. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients. 2021:1-6.

85. Sim R, Cheung G, Ting D, Wong E, Wong TY, Yeo I, et al. Retinal microvascular signs in COVID-19. 2021.

86. Abrishami M, Emamverdian Z, Shoeibi N, Omidtabrizi A, Daneshvar R, Rezvani TS, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. 2021;56(1):24-30.

87. Lowenstein CJ, Solomon SDJC. Severe COVID-19 is a microvascular disease. 2020;142(17):1609-11.

88. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul CJCJoO. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. 2021;56(2):83-7.

89. Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon BJJoA. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. 2005;206(4):319-48.

90. Eldaly Z, Soliman W, Sharaf M, Reyad ANJJoO. Morphological Characteristics of Normal Foveal Avascular Zone by Optical Coherence Tomography Angiography. 2020;2020.

91. Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K, Sakamoto A, Ota M, Ogino K, et al. Relationship between perifoveal capillaries and pathomorphology in macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. 2012;26(6):771-80.
92. Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MÂ, et al. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. 2017;101(1):62-8.
93. Pechauer AD, Jia Y, Liu L, Gao SS, Jiang C, Huang DJlo, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Peripapillary Retinal Blood Flow Response to Hyperoxia. 2015;56(5):3287-91.
94. Hayreh SSJE. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. 1990;4(2):273-89.
95. Delaey C, Van de Voorde JJOr. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. 2000;32(6):249-56.
96. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Donate-Lopez J, Vidal-Villegas B, García-Feijóo JJJoMV. Optic nerve analysis in COVID-19 patients. 2020.
97. Paula KY, Cringle SJ, Yu D-YJEer. Correlation between the radial peripapillary capillaries and the retinal nerve fibre layer in the normal human retina. 2014;129:83-92.
98. Mammo Z, Heisler M, Balaratnasingam C, Lee S, Yu D-Y, Mackenzie P, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of radial peripapillary capillaries in glaucoma, glaucoma suspect, and normal eyes. 2016;170:41-9.
99. Jia Y, Simonett JM, Wang J, Hua X, Liu L, Hwang TS, et al. Wide-field OCT angiography investigation of the relationship between radial peripapillary capillary plexus density and nerve fiber layer thickness. 2017;58(12):5188-94.

100. Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Balakrishna NJJog. Radial peripapillary capillary density measurement using optical coherence tomography angiography in early glaucoma. 2017;26(5):438-43.
101. Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Agraharam SG, Balakrishna NJJog. Measurement of radial peripapillary capillary density in the normal human retina using optical coherence tomography angiography. 2017;26(3):241-6.
102. Kornzweig AL, Eliasoph I, Feldstein MJAoo. Selective atrophy of the radial peripapillary capillaries in chronic glaucoma. 1968;80(6):696-702.

